FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE RENNES

Année 1966 Thèse nº 600

LES MANIFESTATIONS HÉMORRAGIQUES DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 8 juillet 1966

par

GRANGAUD Jean-Paul

Interne des Hôpitaux

Né le 7 février 1938 à Alger

Président de Thèse .. Monsieur le Professeur André HUGUENIN

Membres du Jury ... Monsieur le Professeur Yves COUTEL

Monsieur le Docteur Jean-Laurent RICHIER
Maître de Conférences-Agrégé.

Monsieur le Docteur Bernard FERRAND
Maître de Conférences-Agrégé.

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE RENNES

Année 1966

Thèse nº 600

LES MANIFESTATIONS HÉMORRAGIQUES DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 8 juillet 1966

par

GRANGAUD Jean-Paul

Interne des Hôpitaux

Né le 7 février 1938 à Alger

Président de Thèse .. Monsieur le Professeur André HUGUENIN

Membres du Jury ... Monsieur le Professeur Yves COUTEL

Monsieur le Docteur Jean-Laurent RICHIER
Maître de Conférences-Agrégé.

Monsieur le Docteur Bernard FERRAND
Maître de Conférences-Agrégé.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

https://archive.org/details/IA41544724_0039

PROFESSEURS

MM. LEROY, Doyen de la Faculté, Hydro-Climatologie et Rééducation fonctionnelle
TIOLLAIS, Assesseur du Doyen, Chimie pharmaceutique
GRANGAUD, Assesseur du Doyen, Biochimie médicale
ARDOUIN, Clinique Ophtalmologique
BOUREL, Clinique Médicale A
BOURGUET, Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
CHAMBON, Histologie et Embryologie
CHAUVEL, Chimie Analytique
Mme CHEVREL, Anatomie Pathologique
MM. CORMIER, Matière médicale et Pharmacologie
COUTEL, Clinique médicale infantile
DOBY, Parasitologie et Zoologie Appliquée
GUELFI, Physique
GUIHENEUC, Clinique chirurgicale A
HUARD, Anatomie
HUGUENIN, Clinique médicale B
JACQUEMIN, à titre personnel
N., Chimie biologique
LE GAC, Biochimie appliquée
LE GUYON, Biologie expérimentale
MARUELLE, Pathologie chirurgicale
MICHAUX, à titre personnel
PATAY, Physiologie
PECKER, Clinique neuro-chirurgicale
PELLE, Clinique chirurgicale B
SAMBRON, Pathologie interne et générale
SENECAL, à titre personnel
TOULOUSE, Clinique obstétricale
VIVIEN, Clinique thérapeutique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. LANCHOU, Anatomie
PAULET, Physiologie
VAN DEN DRIESSCHE, Pharmacologie

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM. BOUGET, Physique
CATROS, Ophtalmologie
DANRIGAL, Pneumo-Phtisiologie
DESGREZ, Physique médicale
DUBOIS, Obstétrique
DUHAMEL, Chirurgie générale
FERRAND, Anatomie pathologique
GASTARD, Médecine générale et Thérapeutique
GOUFFAULT, Médecine générale
HUET, Chimie organique
JAVALET, Neuro-chirurgie
JEZEQUEL, Pédiatrie
LEBORGNE, Hydrologie
LIMBOUR, Oto-Rhino-Laryngologie
NICOL, Biochimie médicale
RICHIER, Médecine générale
RIVIERE, Histologie et Embryologie
SABOURAUD, Médecine générale
SOURNIA, Chirurgie générale
TREBAUL, Pharmacodynamie

MAITRES DE CONFERENCES

MM. LE MENN, Médecine générale et Thérapeutique
LENOIR, Médecine générale et Thérapeutique

Je dédie cette thèse :

A la mémoire de mon Grand-Père

PAUL GRANGAUD

Secrétaire honoraire des Facultés

A mes Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux

Tout particulièrement :

à Monsieur le Doyen C. SARROUY, *et à Monsieur le Professeur* A. GIBERTON *qui m'ont entouré tout au long de mes études d'une affectueuse et constante sollicitude ;*

à la mémoire de Monsieur le Professeur R. KEHL ;

aux Maîtres qui m'ont accueilli successivement dans leur service hospitalier comme externe, puis comme interne :

Externat :

1959 M. le Professeur BOURGEON
M. le Professeur SARROUY
1960 M. le Professeur FABREGOULE
M. le Professeur RAYNAUD

Internat :

1961 M. le Professeur HUGUENIN
M. le Professeur SARROUY
1962 M. le Professeur SARROUY
M. le Professeur CLAUDE
1963-1964 M. le Professeur DESTAING
M. le Professeur VENEZIA
1965 M. le Professeur DESTAING

A Monsieur le Doyen J. LEBON

Si les circonstances ne nous ont pas permis d'être son Interne, du moins avons-nous largement bénéficié de son magistral enseignement. C'est avec émotion que nous évoquons la bienveillance, les conseils, et les encouragements qu'il nous a si largement prodigués.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre vive admiration.

A Monsieur le Professeur Agrégé J.P. SOULIER

Qui nous a fait l'honneur de nous accueillir dans son service et d'accorder à notre travail durant notre trop court séjour auprès de lui les marques du plus bienveillant intérêt.

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur HUGUENIN

Je ne saurais assez dire combien précieux est pour nous le souvenir de notre stage d'Interne dans son service. Avec une inlassable bienveillance, il nous a fait bénéficier de l'étendue de ses connaissances en multipliant pour nous les marques de sollicitude et d'amitié.

C'est un grand honneur qu'il nous fait en acceptant de présider notre soutenance de thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profond et respectueux attachement.

A nos Juges :

Monsieur le Professeur Yves COUTEL

Qui a bien voulu nous manifester à plusieurs reprises sa bienveillante sollicitude et nous faire l'honneur de juger notre travail.

Monsieur le Professeur Agrégé
Jean-Laurent RICHIER

Dont les marques d'intérêt et de sympathie nous sont particulièrement précieuses.

Monsieur le Professeur Agrégé Bernard FERRAND

Dont l'enseignement fait de rigueur, de clarté et d'élégance a profondément marqué notre formation.

En hommage de respectueuse gratitude.

La soutenance de cette thèse inaugurale me procure la joie de dire ma reconnaissance à tous ceux qui, au long de mes études médicales, m'ont instruit, conseillé, encouragé.

Qu'il me soit tout d'abord permis d'associer dans un même sentiment de gratitude les deux hommes qui ont guidé mes premiers pas en médecine :

Le Docteur Christian PHELINE, *dès mes premiers contacts avec l'hôpital m'a initié à ce que doit être le comportement du médecin au lit du malade. Sa grande expérience, sa conception du travail en équipe, son impeccable rigueur scientifique, son intransigeante loyauté, son respect de l'humain m'ont profondément marqué. Il est pour moi un exemple.*

Le Docteur Jean-Claude SCOTTO, *en m'accueillant dans ses conférences d'externat, puis d'internat m'a fait largement bénéficier de l'étendue de ses connaissances, de ses éminentes qualités pédagogiques toutes faites de clarté et d'élégante présentation. Comme tous ceux qui lui doivent leur formation, j'ai pleine conscience de l'ampleur de ma dette de reconnaissance à son égard.*

Je tiens également à dire combien je suis redevable à mes conférenciers d'Internat, le Professeur Yves PHELINE, *les Docteurs Odette* CLERGET, *Evelyne* DE PERETTI, *Henri-Bernard* COSSET *ainsi qu'à mes aînés et camarades d'Internat, Marc* GASSER, *Georges* GUELPA, *Jean-Robert* GIRAUD, *Roger* ASSAN *et Pierre* COLONNA.

C'est en 1963 que nous avons été accueilli à la Clinique des Maladies Infectieuses par le Professeur Agrégé Fernand DESTAING. *Il n'a cessé depuis lors de nous prodiguer les marques de son amitié.*

Son enthousiasme communicatif, son enseignement brillant tant au lit du malade qu'aux colloques, son art du diagnostic, en suscitant notre admiration, ont précisé notre orientation médicale.

Il nous a confié le sujet de cette thèse, a veillé jour après jour à sa réalisation en nous faisant profiter de son érudition et de sa double expérience.

Nous ne pouvons que bien imparfaitement lui témoigner ici notre respectueux et filial attachement.

Mais notre travail n'a pu être mené à bien que dans la mesure où il a été celui de toute une équipe, l'équipe d'El-Kettar. C'est à tous, Médecins, Internes, Externes et Infirmiers que je tiens à dire ma vive gratitude. Je remercie en particulier le Docteur E. GAVRILOVA *à qui sont dus les examens biologiques ; j'assure Abdelmadjid* BOUGUERMOUH, *Abdelkader* BENDJABALLAH, *Mustapha* MAZOUNI *et Rose-Marie* HAMLADJI *de toute mon amitié. Je n'aurais garde d'oublier Mme E.* ZWEIFEL *pour son aide technique.*

Tout au long de ce travail, les conseils et les critiques amicales ne nous ont pas été ménagés :

M. le Professeur VENEZIA *nous a accueilli dans son Service et nous conservons précieusement le souvenir du stage d'Interne que nous y avons effectué.*

Nous avons largement bénéficier de son magistral enseignement et ne saurions assez lui savoir gré de l'accueil toujours si compréhensif et de la souriante indulgence qu'il n'a cessé de nous manifester.

M. le Professeur Agrégé MESSERSCHMITT *s'est intéressé à ce travail dès sa mise en chantier. Il nous a fait bénéficier de son érudition, nous a aidé dans notre documentation, encouragé de ses précieux conseils.*

Dès nos premières années d'étudiant, nous avons été conquis par le remarquable enseignement du Professeur Agrégé SLIMANE-TALEB. *D'emblée, il nous a fait percevoir l'enrichissement que la Clinique pouvait attendre des disciplines de laboratoire. Tout au long de nos études, il n'a cessé de nous témoigner son amitié et ses encouragements. Il s'est intéressé à l'élaboration de ce travail dont il a suivi la réalisation.*

M. le Professeur RAYBAUD *a bien voulu mettre à notre disposition une ample documentation.*

M. le Professeur PORTIER *nous a suggéré une intéressante hypothèse de travail.*

M. le Professeur BOFFA *nous a aidé de ses conseils et de ses encouragements. C'est grâce à sa bienveillante sollicitude qu'il nous a été donné d'être accueilli au Centre National de Transfusion Sanguine.*

M. le Docteur JOSSO *a eu l'obligeance de relire attentivement notre manuscrit ; il nous a ainsi fait bénéficier de pertinentes remarques et de fructueuses suggestions.*

Qu'ils soient assurés de ma profonde reconnaissance.

Qu'il me soit également permis en cette circonstance de remercier très profondément Mme le Professeur BENALLEGUE *pour l'accueil et la confiance qu'elle m'a réservés à la Clinique pédiatrique, pour sa bienveillance et les marques d'intérêt qu'elle a bien voulu m'accorder.*

Je voudrais enfin dire ma fidèle et cordiale sympathie à mes camarades du laboratoire de Biochimie médicale de la Faculté de Médecine et de Pharmacie d'Alger et à tous mes amis de l'Internat.

Que tous les miens trouvent également ici l'expression de mon affection.

« *Comme tous les phénomènes vivants, les maladies infectieuses ne sont plus aujourd'hui ce qu'elles étaient hier, et ne sont pas aujourd'hui ce qu'elles seront demain* ».

Ch. NICOLLE.

L'hémorragie intestinale, accident classique souvent dramatique de la dothiénentérie, qui a fait consacrer le terme de « fièvre typhoïde hémorragique » est heureusement peu fréquente aujourd'hui. Il n'en a guère été question ces dernières années, les travaux de MOLLARET et BASTIN, de REILLY, de MARQUEZY, de JANBON en France, ceux de BENHAMOU et son école et de THIODET à Alger, ayant eu trait aux autres accidents toxiniques et surtout aux problèmes thérapeutiques posés par la maladie.

S'il est vrai cependant que les manifestations spectaculaires telles les épistaxis du premier septennaire ou les hémorragies intestinales demeurent relativement rares, il nous a été donné de constater la fréquence notable de manifestations hémorragiques plus discrètes certes, mais dont le caractère parfois insolite doit retenir l'attention. De telles manifestations ont été en effet rencontrées dans plus de 20 % des cas des fièvres typhoïdes observées à la Clinique des Maladies Infectieuses depuis 1963. C'est alors un syndrome hémorragique fébrile parfois inquiétant qui domine le tableau clinique : pour un observateur non averti le diagnostic ne peut guère être établi que par les examens bactériologiques et sérologiques.

Le Professeur Agrégé DESTAING a bien voulu nous demander de consacrer notre thèse inaugurale à l'étude des manifestations hémorragiques de la dothiénentérie. A propos de 97 observations, nous avons d'abord dégagé les aspects cliniques et biologiques de la maladie et porté en particulier notre attention sur les troubles de l'hémostase.

Nous avons ensuite cherché à préciser la cause de la fréquence de ces formes à Alger en 1963 et

1964. Le terrain indiscutablement fragile, l'existence de souches indigènes mises en évidence par Jude, Nicolle et Sorrel, ont été autant d'éléments qui nous ont incité à nous pencher sur l'écologie du bacille d'Eberth, et des bacilles para-typhiques A et B.

Nous avons enfin tenté de dégager un schéma thérapeutique s'adaptant aux différentes éventualités susceptibles d'être réalisées au cours des fièvres typhoïdes hémorragiques.

Ce travail est incomplet. Les malades que nous avons pu observer ont souvent été hospitalisés dans des hôpitaux de l'intérieur et nous ont été adressés parfois sans certains renseignements importants pour retracer l'histoire exacte de la maladie. L'exploration de l'hémostase et de la coagulation n'a pas toujours pu être menée avec la rigueur nécessaire. Enfin, les vérifications anatomiques, malaisées à pratiquer, sont absentes de ce travail. Nous espérons néanmoins qu'il pourra apporter une petite pierre à l'important édifice des fièvres typhoïdes et des purpuras infectieux.

HISTORIQUE

Lorsque l'on entreprend de retracer l'histoire des fièvres typhoïdes hémorragiques, on s'aperçoit que, depuis qu'elles ont été décrites pour la première fois, ces affections ont été étudiées en trois étapes successives.

L'étape clinique a vu l'individualisation de ces manifestations et leur identification à la fièvre typhoïde.

L'étape hématologique a été celle de l'intégration des fièvres typhoïdes hémorragiques dans le cadre de l'hémogénie typhique.

L'étape pathogénique enfin, a permis à certains auteurs de rattacher ces symptômes hémorragiques au syndrôme malin des maladies infectieuses.

L'ETAPE CLINIQUE A ETE FRANCHIE IL Y A PLUS D'UN SIECLE

Dès 1841 en effet, Louis (65) décrivait les manifestations hémorragiques de la dothiénentérie. Après lui, Bouillaud soulignait la fréquence de ces symptômes hémorragiques lors de la «seconde période» de la maladie.

En 1864, Griesinger (47) dans son traité des maladies infectieuses, notait l'influence de l'épidémiologie dans le déterminisme de ces phénomènes hémorragiques.

Vers la fin du XIXème siècle, de nombreuses communications complétaient les éléments du tableau clinique des fièvres typhoïdes hémorragiques.

En 1910 enfin, Robin, Noël Fiessinger et M. P. Weil (96) décrivaient le syndrôme hémorragique tardif de la fièvre typhoïde. Sous ce nom, ils regroupaient un ensemble de signes constitués par :

— Un début tardif

— Des hémorragies cutanées et viscérales

— Une anémie

— Une absence de diarrhée, d'hypothermie, de faciès péritonéal

— Une évolution en règle courte, vers une guérison quasi-constante.

A la suite de ces différents travaux, les fièvres typhoïdes hémorragiques se trouvaient bien individualisées sur le plan clinique. Certes, d'autres auteurs sont venus par la suite ajouter de nouveaux détails et apporter de nouvelles nuances à la description de ce syndrôme hémorragique. Mais, simultanément, et c'est à nos yeux, là que réside leur mérite, ils ont su aborder ce problème sous son aspect hématologique. (1-2-8-9-10-73).

L'ETAPE BIOLOGIQUE N'A DEBUTE QU'EN 1927

Si, dès le siècle précédent, Andral (4) et Louis (65) avaient entrevu la possibilité de perturbations

biologiques associées au syndrome clinique, c'est avec les travaux de P. E. Weil et Levy (125) que va se trouver brossé le cadre de l'hémogénie des maladies infectieuses : le problème se trouve ainsi placé sur le terrain hématologique.

Simultanément, l'Ecole Marseillaise aborde cette question et va y apporter une contribution décisive. En 1931 en effet, Audibert et Raybaud (7), dans une étude d'ensemble, analysent les travaux antérieurs concernant les hémorragies typhiques et apportent leur statistique personnelle qui réunit neuf cas d'hémogénie typhique. Ces auteurs insistent sur la fréquence avec laquelle ils ont observé une thrombopénie, cette thrombopénie n'ayant au demeurant pas toujours de traduction clinique et entrant alors dans le cadre de formes « latentes ». Cette thrombopénie ne leur paraît cependant pas être responsable du syndrôme hémorragique lui-même puisqu'ils écrivent : « La thrombopénie accompagne toujours le syndrôme hémogénique, mais elle n'est pas la cause efficiente de l'hémorragie... Pour nous, la gravité du syndrôme hémogénique de la fièvre typhoïde n'est due ni à l'altération du plasma, ni à l'altération des organes sanguino-formateurs, mais bien à la fragilité capillaire qui conditionne, pour sa principale part, le raptus hémorragique ».

Raybaud et ses élèves (89-102) vont poursuivre, entre 1930 et 1945, leurs travaux sur la voie qui a ainsi été tracée. Ceci leur permet d'établir une classification des fièvres typhoïdes hémorragiques. L'Ecole Marseillaise distingue en effet :

— Des formes patentes, qui « présentent le syndrôme hématologique complet de l'hémogénie ».

— Des formes latentes ou inapparentes, révélées par une étude systématique de l'hémostase

qui « met en évidence le syndrôme hémorragique ».

— Des formes complexes, qui réalisent une association « hémophilo-hémogénique ».

Ainsi, les auteurs marseillais ont su, les premiers, interpréter les phénomènes hémorragiques de la fièvre typhoïde à la lumière des données hématologiques. Tout en soulignant la fréquence de la thrombopénie, ils ont mis l'accent sur le facteur vasculaire qui serait à l'origine du syndrôme hémorragique. Ce faisant, ces auteurs rejoignaient ceux qui s'efforçaient de donner une interprétation pathogénique à ces manifestations hémorragiques de la fièvre typhoïde.

L'ETAPE PATHOGENIQUE A SUIVI DE PRES LA PRECEDENTE

Cette étape est dominée par les travaux de Reilly d'une part, de Marquezy et ses élèves d'autre part.

En 1934, Reilly (92) déposant une quantité infime de toxine typhique sur le nerf splanchnique, reproduisait les lésions intestinales réalisées au cours de la fièvre typhoïde, et, en particulier l'hémorragie intestinale. Cette expérience mettait en évidence de façon indiscutable, l'intervention du système neuro-végétatif dans la génèse des hémorragies intestinales de la fièvre typhoïde. Dans les mois qui suivirent, Reilly modifia l'agent agresseur. Il remplaça la toxine typhique par la toxine diphtérique, puis par la nicotine, par des poisons minéraux, et enfin, par du courant élec-

trique. Dans tous les cas, le résultat obtenu était le même : quelque soit l'agent agresseur, l'organisme répondait de façon identique.

En 1936, Tardieu (114) dépose de la toxine typhique sur le plancher du troisième ventricule d'un chien ; là encore, il enregistre les symptômes intestinaux hémorragiques de la fièvre typhoïde.

Ainsi, toutes ces expériences convergent vers un même point : le rôle essentiel du système neuro-végétatif dans le déterminisme des hémorragies intestinales typhiques.

En 1937, Mademoiselle Ladet (57), dans sa thèse inaugurale inspirée par Marquezy, aborde le problème du « Syndrome malin au cours des toxi-infections ». Elle confronte certains faits expérimentaux et certaines données anatomo-pathologiques. Elle met ainsi en évidence au cours du syndrôme malin des toxi-infections, une suffusion viscérale hémorragique, associée à une vascularite.

L'unicité des lésions histologiques s'opposait ainsi à la pluralité des agents agresseurs. Ceci constituait un argument de poids en faveur de la théorie consistant à inscrire dans le cadre du syndrôme malin des maladies infectieuses ces manifestations hémorragiques de la fièvre typhoïde.

Ainsi, à partir de 1937, il est classiquement admis qu'une vascularite est responsable des manifestations hémorragiques des maladies infectieuses, et, en particulier, du syndrôme hémorragique de la fièvre typhoïde. Il est également admis que cette vascularite a pour cause l'irritation du système neuro-végétatif par la toxine typhique. Pourtant, on admet avec Raybaud (85) qu'une thrombopénie puisse s'associer dans certains cas à cette vascularite, mais en tout état de cause, cette thrombo-

pénie n'est considérée que comme accessoire et son origine mal définie.

⁂

Ainsi, les fièvres typhoïdes hémorragiques ont été d'abord individualisées sur le plan clinique, ensuite étudiées sur le plan hématologique, enfin expliquées sur le plan pathogénique. Toutefois, depuis 1945, les progrès de la biologie ont remis en question un certain nombre de notions qui paraissaient intangibles. Le syndrôme malin des maladies infectieuses est actuellement discuté, voire même démembré (84). Les idées concernant l'hémostase ont évolué. A la suite de Jean Bernard (20) d'une part, de Jean-Pierre Soulier (107) d'autre part, de nombreux auteurs ont cherché à mieux connaitre le rôle des plaquettes sanguines, et à percer le secret de leur équipement enzymatique (35). Les différents facteurs plasmatiques de la coagulation ont été bien individualisés. Jean-Pierre Soulier et son école ont montré l'extrême diversité de ces facteurs et les interrelations multiples existants entre eux. Une meilleure connaissance du métabolisme normal ou pathologique du fibrinogène (52-66-105) a conduit à la découverte de fibrinolyses latentes ou subaigues qui posent de sérieuses questions au thérapeute (59-99).

⁂

Les progrès de nos connaissances sur l'hémostase nous ont donc semblé justifier une nouvelle étude des manifestations hémorragiques de la fièvre typhoïde. C'est dans l'espoir que cette étude pourra permettre une meilleure approche des phénomènes qui président au déterminisme des fièvres typhoïdes hémorragiques que nous avons cherché à décrire les aspects cliniques et biologiques de cette forme particulière de la dothiénentérie.

PREMIERE PARTIE

Cette première partie sera uniquement analytique. Nous donnerons d'abord quelques précisions sur notre « matériel d'étude » et préciserons dans quelles conditions a été posé le diagnostic de fièvre typhoïde. Nous aborderons ensuite l'étude des aspects cliniques des fièvres typhoïdes hémorragiques. Puis, nous envisagerons les aspects biologiques de la maladie. Nous terminerons enfin cette première partie par l'étude de l'évolution et du pronostic.

MATERIEL D'ETUDE ET DIAGNOSTIC

Il n'entre pas dans notre propos de détailler ici les éléments concernant les circonstances étiologiques dans lesquelles nous avons observé 97 fièvres typhoïdes hémorragiques. Les données étiologiques feront en effet l'objet d'un chapitre spécial.

Par contre nous nous proposons dans ce chapitre de renseigner notre lecteur sur l'âge, le sexe, l'origine de nos malades et de préciser dans quelles conditions le diagnostic clinique et biologique de fièvre typhoïde a été posé.

LE MATERIEL D'ETUDE

Nous avons étudié les manifestations hémorragiques de la fièvre typhoïde chez deux catégories de malades :

86 d'entre eux étaient des malades présentant des signes patents, sévères ou discrets, d'hémorragie.

25 d'entre eux étaient des sujets chez lesquels nous avons tenu à explorer systématiquement l'hémostase au cours d'une fièvre typhoïde régulière.

Dans ces deux groupes il s'est toujours agi de sujets Algériens. Le sexe et l'âge de ces malades comme en témoigne le tableau ci-dessous ne semble pas influencer la fréquence des manifestations hémorragiques. Enfin, 35 de nos malades étaient des citadins alors que 62 d'entre eux étaient originaires du bled algérois.

MATERIEL D'ETUDE

FORMES	Hémorragiques (formes «patentes» d'AUDIBERT et RAYBAUD)	86
	Communes (étude systématique)	25
	— Avec atteinte de l'hémostase (formes « latentes » d'AUDIBERT et RAYBAUD)	11
	— Sans atteinte de l'hémostase	14
ORIGINE	Citadins	35
	Campagnards	62
SEXE	Masculin	62
	Féminin	35
AGE	Moins de 14 ans	42
	Plus de 14 ans	55

LE DIAGNOSTIC CLINIQUE

La symptomatologie de la fièvre typhoïde est trop connue pour que nous insistions longuement sur les éléments qui permettent d'évoquer cliniquement le diagnostic de dothienentérie. Au demeurant, ces arguments cliniques ne sont pas suffisants pour que l'on puisse sur leur simple présence affirmer la fièvre typhoïde, mais certains signes sont très fortement présomptifs.

La fièvre était toujours élevée chez nos malades. Nous les avons en effet presque toujours observés après la phase des oscillations ascendantes.

La rate a été retrouvée augmentée de volume dans 85 cas. Il s'agissait dans la plupart des cas d'une pointe de rate molle et indolore. La constatation d'une splénomégalie plus importante et plus dure nous a toujours conduit à rechercher une association palustre, ancienne ou récente.

Les taches rosées lenticulaires ont été retrouvées 44 fois, soit environ dans la moitié des cas. Leur présence est quasi-pathognomonique de la fièvre typhoïde. Leur topographie est généralement thoraco-abdominale. Dans 30 cas, nous les avons retrouvées en nombre inférieur à 4, mais dans 14 cas, elles étaient beaucoup plus nombreuses, atteignant la vingtaine dans 4 cas et pouvant même réapparaître au cours de poussées successives. A la suite de Raybaud (85-89) et des auteurs Roumains (122), nous nous sommes interrogé sur le parallélisme que l'on pourrait tenter d'établir entre taches rosées lenticulaires et purpura cutané.

Ainsi, les éléments cliniques les plus constants qui nous ont permis de porter le diagnostic de fièvre typhoïde, nous ont semblé être la fièvre, la pointe de rate et les taches rosées lenticulaires.

LE DIAGNOSTIC DE GRAVITE

La gravité de la maladie était plus ou moins marquée selon les cas. Nous nous sommes chaque fois efforcé d'apprécier l'intensité de l'encéphalite et de la déshydratation qui constituaient à nos yeux deux éléments particulièrement importants du pronostic vital.

L'encéphalite dominait le tableau clinique dans 19 cas. Elle se caractérisait alors par un coma profond, avec une perturbation plus ou moins marquée des fonctions végétatives. Comme Sudre (112) nous avons pu noter la fréquente association d'un « méningisme », à ces phénomènes encéphalitiques. Mais la ponction lombaire régulièrement pratiquée dans ces cas nous a toujours montré une cytologie rachidienne normale.

Dans 26 cas, l'atteinte encéphalitique se traduisait par des signes moins intenses allant de la torpeur profonde au coma vigile.

Enfin, dans 52 cas, l'atteinte du système nerveux par la toxine éberthienne s'objectivait par un simple tuphos ou n'avait pas de traduction clinique.

La déshydratation a été retrouvée chez 32 de nos malades. Elle revêtait des aspects variés.

Dans 24 cas il s'agissait d'une déshydratation de type intra-cellulaire, avec soif vive, langue rôtie et sécheresse cornéenne.

Dans 7 cas, cette déshydratation était de type mixte.

Dans 1 cas seulement il s'agissait d'une déshydratation de type extra-cellulaire.

La comparaison de l'intensité, de l'encéphalite et de la déshydratation d'une part, des phénomènes hémorragiques d'autre part, n'a pas été concluante. Ce n'est que rarement en effet que nous avons pu observer l'association d'une encéphalite sévère, d'une déshydratation massive, et d'un syndrôme hémorragique cataclysmique.

Bien plus souvent au contraire nous n'avons pas pu établir de parallélisme entre la gravité de ces différents symptômes.

LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le diagnostic biologique de la fièvre typhoïde a reposé sur deux types d'examens différents. Les uns, bien que loin d'être négligeables n'ont eu qu'une valeur d'orientation. Les autres au contraire, nous ont permis d'affirmer indiscutablement le diagnostic de fièvre typhoïde et nous n'avons d'ailleurs retenu pour notre étude que les observations dans lesquelles l'un de ces examens permettait de trancher sans équivoque.

I. - Certains examens orientent le diagnotic.

Leur principal intérêt réside dans le fait qu'ils sont de pratique aisée et que leur résultat est connu rapidement.

— *L'hémogramme* de la fièvre typhoïde hémorragique donne des précisions intéressantes :

Les données de la numération des leucocytes sont très évocatrices. La découverte d'une leucopénie relative au cours d'un syndrôme infectieux sévère, avec hyperthermie, oriente vers le diagnostic de dothienentérie. Nous avons retrouvé cette leucopénie relative chez 63 de nos malades.

Le nombre des hématies est habituellement normal. Ce n'est que dans 12 cas que nous avons noté un nombre d'hématies inférieur à 3 millions par mm^3, à la suite d'une hémorragie viscérale sévère. Au total, l'hémogramme de la fièvre typhoïde hémorragique ne se distingue pratiquement pas de celui de la fièvre typhoïde commune dont l'intérêt a été souligné par les auteurs lyonnais (31-77).

— *La vitesse de sédimentation* est trouvée certes accélérée, comme dans toute maladie infectieuse (26). Cependant cette accélération nous a paru beaucoup moins marquée qu'au cours d'autres processus inflammatoires ou infectieux.

Dans 30 cas, la vitesse de sédimentation était supérieure à 50 mm à la première heure, mais dans 16 cas elle ne variait qu'entre 30 et 50 mm et même dans 43 cas elle était inférieure à 30 mm. Nous avons pu ainsi confirmer les observations d'Andral (4), mais nous nous trouvons en désaccord avec Raybaud (86).

Nous avons souligné l'intérêt de cette accélération faible de la vitesse de sédimentation en ce qui concerne le diagnostic même de la fièvre typhoïde. Il reste cependant à expliquer l'origine de cette vitesse de sédimentation basse. Elle est sans doute en rapport avec la fibrinogénopénie souvent observée au cours de la fièvre typhoïde hémorragique.

On sait en effet que la vitesse de sédimentation est influencée par le taux du fibrinogène sanguin, mais aussi par celui des albumines et des globulines.

II. - D'autres examens affirment la fievre typhoide.

Le diagnostic de fièvre typhoïde est posé sans équivoque, soit par la mise en évidence de l'agent responsable dans le sang du malade, soit par les tests sérologiques qui traduisent la réaction de l'organisme à l'agression éberthienne.

L'hémoculture pratiquée systématiquement chez tout sujet porteur d'une pyrexie sévère lors de son hospitalisation nous a montré :

— 36 hémocultures positives au bacille d'Eberth,

— 4 hémocultures positives au bacille para-typhique A,

— aucune hémoculture positive au bacille para-typhique B.

Dans 58 cas, les hémocultures pourtant répétées se sont avérées négatives.

Ce nombre assez bas d'hémocultures positives s'explique par le fait que la plus grande partie de nos malades n'a été hospitalisé qu'au-delà du 10e jour de la maladie. De plus, il s'agissait d'enfants dans la moitié des cas et il ne nous a pas toujours été possible d'ensemencer 5 à 10 cc. de sang en bouillon, les prélèvements étant souvent difficiles.

Le séro-diagnostic de Félix s'est révélé positif dans la plupart des cas. C'est ainsi que nous avons noté :

ELEMENTS DU DIAGNOSTIC

DIAGNOSTIC CLINIQUE	Signes de Présomption	Pointe de rate : 85 fois		
		Taches rosées lenticulaires : 44 fois		
	Signes de Gravité	Encéphalite : 19 fois		
		Déshydratation : 32 fois		
DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	Tests à valeur d'orientation	V.S. 0 à 30		43 fois
		V.S. 30 à 50		16 fois
		V.S. 50 et plus		30 fois
		N.F.S. Anémie au-dessous de 3.000.000 hématies par mm³.		11 fois
		Leucopénie inférieure à 8.000 leucocytes par mm³.		63 fois
	Tests à valeur diagnostique	Hémoculture	Eberth	36 fois
			Para A	4 fois
			Para B	0 fois
		Sérodiagnostic	Eberth	82 fois
			Para A	4 fois
			Para B	2 fois

— 82 séro-diagnostics positifs au bacille d'Eberth,
— 4 séro-diagnostics positifs au bacille para-typhique A,
— 2 séro-diagnostics positifs au bacille para-typhique B.

Ce n'est que dans 9 cas que le séro-diagnostic est resté négatif malgré une hémoculture positive.

Ainsi, c'est essentiellement sur des examens biologiques que le diagnostic de fièvre typhoïde repose. Ayant défini les critères sur lesquels nous avons retenu nos observations, nous allons pouvoir dans les chapitres suivants décrire les manifestations cliniques et biologiques des fièvres typhoïdes hémorragiques.

ASPECTS CLINIQUES

Dans cette étude clinique, nous nous proposons, d'une part, de replacer l'apparition du syndrôme hémorragique dans le cadre de l'évolution de la maladie et d'autre part d'analyser les différentes manifestations hémorragiques de la dothiénentérie, telles que nous avons pu les noter dans les 97 observations que nous avons recueillies. Ceci étant fait, il nous sera possible de dégager une classification clinique des fièvres typhoïdes hémorragiques.

LA DATE D'APPARITION DU SYNDROME HEMORRAGIQUE

Elle a pu être appréciée seulement chez 80 malades. Pour retrouver l'apparition de ces symptômes hémorragiques et les situer dans le temps nous n'avons pu nous baser que sur l'interrogatoire du malade ou de son entourage. Il s'agissait en fait d'une entreprise souvent difficile, le tuphos, voire le coma empêchant cet interrogatoire de se dérouler normalement.

I. L'AGE DE LA DOTHIENENTERIE. Il était des plus variable. Nous n'avons observé que 16 mala-

des hospitalisés au cours du premier septennaire, 30 malades hospitalisés au cours du second septennaire et 27 malades hospitalisés au cours du troisième septennaire. Dans 7 cas enfin, il s'agissait de malades hospitalisés au-delà du troisième septennaire de la maladie.

Bien souvent, on le voit, il s'agissait de fièvres typhoïdes qui évoluaient depuis un certain temps. Ceci explique peut-être en partie la gravité des symptômes hémorragiques que nous avons parfois notés.

II. Le moment de l'apparition des troubles hémorragiques.

Il est encore plus difficile à apprécier que la date de la fièvre typhoïde elle-même. Nous avons là encore essayé d'envisager l'apparition de ces phénomènes hémorragiques en fonction des différents septennaires de la maladie.

Les syndrômes hémorragiques du premier septennaire sont assez fréquents. Nous les avons observés 29 fois.

Dans 14 cas, il s'agissait seulement d'une épistaxis, unique ou répétée, phénomène bien classique à ce stade de la fièvre typhoïde. Mais nous avons également observé des gingivorragies et un purpura cutané.

Il nous a semblé que la plupart de ces formes hémorragiques du premier septennaire étaient bénignes. Dans 3 cas cependant, il s'agissait d'une forme sévère.

Les syndrômes hémorragiques du deuxième septennaire ont été fréquemment notés. Ils se caractérisaient par un purpura cutané, des hémorragies muqueuses, et des hémorragies viscérales. Ces formes du second septennaire nous ont semblé dans

l'ensemble plus sévères que celles du premier septennaire.

Les syndrômes hémorragiques du troisième septennaire nous ont paru plus rares que les précédents. Ils étaient dominés par les hémorragies intestinales qui s'associaient à d'autres manifestations hémorragiques.

Les syndrômes hémorragiques post-troisième septennaire sont également rares et constituent souvent des manifestations terminales de fièvres typhoïdes non traitées.

III. Les formes hemorragiques revelees en cours de traitement.

Elles ont été observées 10 fois. Il nous a paru important de leur réserver une place particulière dans la mesure où elles sont apparues au cours de l'hospitalisation et sous traitement par le chloramphénicol. Dans ces cas là, nous avons toujours recherché une concordance possible entre les phénomènes cliniques et les phénomènes biologiques, la thrombopénie pouvant précéder les accidents hémorragiques ou leur être contemporaine. Ces formes présentent un intérêt certain sur le plan pathogénique et nous y reviendrons par la suite.

Ainsi, contrairement à l'opinion des classiques qui fait des symptômes hémorragiques de la fièvre typhoïde des manifestations relativement tardives, il nous est apparu chez nos malades que ces troubles pouvaient survenir à n'importe quel stade de la maladie.

La possibilité de l'apparition du syndrôme hémorragique au cours même de l'évolution traitée

de la maladie, nous incite à nous interroger sur l'action déclenchante éventuelle du chloramphénicol.

LA SEMEIOLOGIE DU SYNDROME HEMORRAGIQUE

Elle apparaît particulièrement polymorphe. Les signes hémorragiques peuvent être en effet, discrets ou bruyants, leurs manifestations uniques ou multiples, leur topographie cutanée, muqueuse ou viscérale.

Les hémorragies cutanées ont retenu notre attention par leur fréquence, leur topographie élective et leur abondance modérée.

Les hémorragies muqueuses leur étaient fréquemment associées.

Les hémorragies viscérales réalisaient des tableaux de gravité très variable selon leur abondance, leur répétition et leur association à d'autres symptômes hémorragiques.

I. Les hemorragies cutanees.

Elles ont été observées 48 fois parmi 97 fièvres typhoïdes hémorragiques.

Leurs aspects sont polymorphes : Les pétéchies ont été les éléments les plus fréquemment rencontrés. De la taille de 1 à 3 mm, elles forment des éléments à contours nets, punctiformes, rouges, ne s'effaçant pas à la pression. Cet aspect pétéchial a

été observé 29 fois. Les pétéchies cependant ne sont pas les seuls éléments purpuriques que peut réaliser le purpura éberthien. Dans 5 cas en effet, nous avons observé un mélange de macules erythémateuses et de pétéchies siégeant sur tout le corps, qui nous a conduit à demander un séro-diagnostic de Weil et Félix, afin de pouvoir éliminer un typhus exanthématique.

Dans 9 cas, le purpura réalisait un aspect ecchymotique. Les ecchymoses, de couleur vineuse, avaient un diamètre de 1 cm. environ, leur contour était irrégulier, net, géographique.

Dans 5 cas, les différents éléments devenaient confluents réalisant des nappes ecchymotiques de grandes dimensions.

Dans 11 cas, des hématomes aux points d'injections ont été observés. Plus que par leur présence, somme toute assez banale, ils ont attiré notre attention par leur dimension et par l'intensité de leur coloration.

La topographie de ce purpura est précise : Dans la grande majorité des cas, le siège du purpura est thoraco-abdominal. Nous avons observé cette localisation à 26 reprises.

La localisation claviculaire, moins fréquente, a été retrouvée 11 fois. Le purpura a été également noté 6 fois au niveau des membres et 2 fois aux lombes. Enfin, à 6 reprises, il s'agissait d'un purpura généralisé.

L'abondance des éléments est variable : dans la plupart des cas, il s'agissait d'un purpura d'abondance moyenne, groupant de 30 à 200 éléments. Nous avons constaté cet ordre de grandeur dans 24 cas.

Dans 15 cas, le purpura était beaucoup plus abondant, et le nombre des éléments dépassait 200.

Enfin, dans 9 cas, le purpura se trouvait réduit à quelques pétéchies seulement.

Ainsi, le purpura cutané de la fièvre typhoïde nous est apparu relativement fréquent alors que la majorité des auteurs ne l'ont que très peu souvent rencontré. Généralement pétéchial, il est dans la grande majorité des cas localisé à la région thoraco-abdominale, ce qui incite à s'interroger sur les rapports possibles entre ce purpura et les taches rosées lenticulaires.

II. Les hemorragies muqueuses.

Elles ont été observées dans 51 cas.

Les hémorragies labiales nous ont semblé particulièrement évocatrices : le typhique, déshydraté et hautement fébrile, a des lèvres fuligineuses qui saignent au moindre contact. L'hémorragie est souvent provoquée par un « tic » qui traduit sans doute l'encéphalite sous-pyramidale : le malade ne cesse de se mordre les lèvres ou de s'arracher les lambeaux muqueux desséchés, donnant ainsi à ses lèvres un aspect tuméfié et sagneux. Nous avons observé 21 fois ces hémorragies labiales.

Les hémorragies gingivales sont encore plus fréquentes. Nous les avons retrouvées 28 fois. On les découvre dans le sillon gingivo-dentaire, enduisant la muqueuse gingivale et les dents d'un coagulum noirâtre.

L'hémorragie linguale s'ajoute parfois à ce tableau. Elle est souvent d'observation difficile, tant le malade éprouve de difficultés à projeter sa langue hors des arcades dentaires. Ces hémorra-

gies sont dues en partie à la sécheresse de la langue relative à la déshydratation intracellulaire et aussi à l'« abrasement » des papilles provoqué par l'antibiothérapie. Nous avons retrouvé 16 fois ces hémorragies linguales.

L'association des gingivorragies, aux hémorragies labiales et linguales, réalise la « *bouche hémorragique* ».

Certes, il ne s'agit pas d'un signe constant, puisque nous ne l'avons observé que 16 fois. Il représente cependant à nos yeux un élément de haute valeur diagnostique : en période d'endémie typhoïdique, la découverte, chez un malade fébrile amené au pavillon de garde, d'une « bouche hémorragique », nous a toujours fait évoquer le diagnostic de fièvre typhoïde hémorragique. Dans la plupart des cas, le séro-diagnostic ou l'hémoculture sont venus corroborer ce test d'orientation clinique.

Les épistaxis sont en fait les hémorragies muqueuses les plus fréquentes. Nous les avons retrouvées 30 fois. Dans 16 cas, elles sont survenues au cours du premier septennaire et c'est souvent par l'interrogatoire que nous les avons dépistées.

Elles étaient isolées dans 11 cas. Par contre, dans 19 cas, elles s'accompagnaient d'autres signes hémorragiques.

En général, elles se sont répétées à plusieurs reprises mais n'ont jamais entraîné une anémie sévère et nous ont toujours paru bénignes en elles-mêmes.

III. Les hemorragies viscerales. Elles réalisent pour leur part des tableaux de gravité variable selon l'abondance et la répétition de l'hémor-

ragie. Les plus fréquentes de ces hémorragies sont les hémorragies intestinales qui restent une complication classique de la fièvre typhoïde. Elles s'opposent ainsi aux autres hémorragies viscérales qui ne sont rencontrées que beaucoup plus rarement.

Les hémorragies intestinales représentent un symptôme relativement fréquent des fièvres typhoïdes hémorragiques. Nous les avons observées chez 16 malades. Elles réalisaient différents tableaux.

L'aspect de l'hémorragie est variable. Dans 8 cas, en effet, il s'agissait d'hémorragies de sang rouge, et dans 8 cas, d'un moelena.

La fréquence de ces hémorragies était également variable. Dans 7 cas l'hémorragie est restée unique, et dans 9 cas au contraire, elle s'est répétée à plusieurs reprises.

L'association de ces hémorragies intestinales à d'autres signes hémorragiques a été retrouvée 9 fois.

Enfin, dans 7 cas, ces hémorragies sont survenues au cours du troisième septennaire de la maladie. Dans 2 cas, elles constituaient la seule manifestation d'une fièvre typhoïde ambulatoire et n'ont été rattachées à leur cause que grâce au sérodiagnostic.

Cependant, que ces hémorragies soient uniques ou répétées, isolées ou associées, elles constituent toujours un signe de gravité de la fièvre typhoïde et nous les avons traitées comme tel.

Les autres hémorragies n'ont été notées qu'exceptionnellement.

Des métrorragies ont été observées à 3 reprises au cours du deuxième septennaire de la maladie.

Nous les avons toujours trouvées associées à d'autres symptômes hémorragiques.

Des hématémèses n'ont été que très rarement constatées. Nous en possédons 2 cas dans notre statistique. Au demeurant il s'agit de manifestations rares puisque RAYBAUD n'en signale qu'un cas et DESMONTS un cas également (37).

Des crachats hémoptoïques ont été notés 2 fois. Nous avons, à cette occasion, discuté l'association possible d'une fièvre typhoïde et d'une bacillose pulmonaire. Cependant, ni les éléments cliniques, ni les éléments biologiques, n'étaient en faveur de ce diagnostic.

L'hématurie est elle aussi exceptionnelle. Nous avons seulement observé 2 hématuries, dont une microscopique.

L'hémorragie méningée n'a jamais été retrouvée, bien que la découverte d'un « méningisme » chez de nombreux malades ait occasionné maintes fois la ponction lombaire. RAYBAUD (87) a, pour sa part, observé un cas de méningo-typhus hémorragique et YAMASHITA (127) une hémorragie cérébrale.

Ainsi, les hémorragies viscérales de la dothiénentérie sont polymorphes à plus d'un titre. La manifestation la plus fréquente et la plus grave reste l'hémorragie intestinale.

Au terme de cette étude séméiologique des fièvres typhoïdes hémorragiques, deux points nous semblent devoir être soulignés :

Le purpura cutané a été la manifestation hémorragique que nous avons le plus fréquemment rencontré chez nos malades. Il nous semble de ce fait légitime d'en faire un signe majeur du syndrôme hémorragique éberthien. Cependant, en ceci, nos observations sont en total désaccord avec celles des

SIGNES CLINIQUES DES FIEVRES TYPHOIDES HEMORRAGIQUES

	ASPECT	TOPOGRAPHIE	ABONDANCE
HEMORRAGIES CUTANEES	Pétéchial : 29 fois Ecchymotique : 14 fois «Maculo-pétéchial» : 5 fois	Thoraco-abdominale : 26 fois Membres : 6 fois Généralisé : 6 fois	Plus de 200 éléments 15 fois Entre 50 et 200 éléments : 24 fois Moins de 50 éléments 9 fois
HEMORRAGIES MUQUEUSES	Gingivales : 28 fois Linguales : 16 fois Labiales : 21 fois		Bouche hémorragique 16 fois
	Epistaxis : 30 fois		Premier septennaire 16 fois Au delà 14 fois
HEMORRAGIES VISCERALES	Intestinales : 16 fois		Isolées : 7 fois Associées : 9 fois
	Hématéméses : 2 fois Hématuries : 2 fois Métrorragies : 3 fois Hémoptysies : 2 fois		

auteurs classiques, qui soulignent la rareté du purpura typhique. La fréquence même de ce purpura reste à expliquer et nous tenterons de le faire dans notre étude étio-pathogénique.

Les hémorragies muqueuses et viscérales sont un peu moins fréquentes. Sur le plan pronostic, il nous semble d'ailleurs qu'il faut opposer les hémorragies muqueuses, bénignes, aux hémorragies viscérales sévères.

CLASSIFICATION CLINIQUE DES FIEVRES TYPHOIDES HEMORRAGIQUES

Il est possible de classer les fièvres typhoïdes hémorragiques en trois catégories, selon leur intensité :

Les formes majeures sont dominées par les signes hémorragiques cutanés, muqueux ou viscéraux.

Les formes mineures se caractérisent par des symptômes hémorragiques patents, certes, mais qui se situent au second plan par rapport aux autres signes de la fièvre typhoïde.

Les formes minimes ne présentent que des manifestations hémorragiques négligeables, du moins en ce qui concerne leur aspect clinique.

I. Les formes majeures sont bruyantes.

Le syndrôme hémorragique se trouve au premier plan. Nous considérons en effet comme formes ma-

jeures celles dans lesquelles on peut observer soit un purpura cutané généralisé soit des hémorragies muqueuses multiples, soit une hémorragie viscérale abondante, ou encore l'association de ces différents signes. Dans ces formes le syndrôme hémorragique attire l'attention en premier lieu, et ce n'est que par le reste de l'examen clinique et par les examens de laboratoire que l'on reconnaîtra la fièvre typhoïde. Nous avons ainsi observé 33 formes majeures. Nous rapportons ici une de ces observations :

> Ha... Baya, âgée de 6 ans est hospitalisée le 21-X-63 pour syndrome infectieux évoluant depuis 10 jours et un purpura.
>
> L'attention est d'emblée attirée par ce purpura pétéchial, généralisé à tout le corps. Les éléments sont d'âges différents, attestant l'existence de plusieurs poussées. Il existe, en outre, un purpura muqueux, avec des lèvres, une langue et des gencives hémorragiques. Le reste de l'examen met en évidence une pointe de rate et un tuphos. Le diagnostic de fièvre typhoïde hémorragique est évoqué ; il sera vite confirmé par l'hémoculture et le séro-diagnostic. Dans les jours suivants, les troubles hémorragiques continueront à dominer la scène. Hématémèses et moelenas se répèteront du 3e au 10e jour d'hospitalisation, entraînant une anémie à 1.300.000 globules rouges.
> Le traitement à base de chloramphénicol de corticoïdes, de transfusion de sang et de plaquettes, sera suivi de guérison.

Parmi ces formes majeures, nous avons cependant voulu individualiser certaines formes parti-

culièrement graves, associant des hémorragies profuses, une encéphalite sévère, une déshydratation massive et évoluant vers la mort. C'est à ces formes, mais à ces formes seulement, que nous réservons le nom de FORMES MALIGNES. En voici un exemple :

> Bel... Ouahiba, âgée de 7 ans, originaire d'Alger est hospitalisée le 18.III.64 pour syndrome infectieux ayant débuté brutalement la veille.
>
> L'enfant est dans un coma profond. Il existe une déshydratation globale. Enfin, on observe un purpura thoraco-abdominal, ecchymotique et confluent.
>
> L'évolution sera foudroyante. L'enfant meurt en 36 heures. Le séro-diagnostic viendra confirmer, post-mortem, le diagnostic de fièvre typhoïde hémorragique maligne.
>
> Nous avons observé 3 formes hémorragiques malignes.

II. Les formes mineures sont discretes.

Elles s'objectivent par des signes hémorragiques moins accentués : un purpura cutané de moyenne abondance, des lèvres ou une glossite hémorragique, ou encore des gingivorragies.

Nous avons ainsi dénombré 34 de ces formes mineures. Nous en rapportons ici une observation :

> Zou... Mohamed, âgé de 14 ans, originaire d'Alger est hospitalisé le 10-II-64. Le diagnostic de fièvre typhoïde est évoqué devant la fièvre, un tuphos et une pointe de rate. L'examen du malade met en outre en évi-

dence un purpura pétéchial de moyenne abondance localisé aux clavicules et au thorax. L'interrogatoire permet de retrouver la notion d'une épistaxis abondante survenue avant l'hospitalisation. Enfin, des hématomes aux points d'injections apparaîtront dès les premiers jours d'hospitalisation.

L'hémoculture et le séro-diagnostic viendront confirmer qu'il s'agit bien d'une forme mineure de fièvre typhoïde hémorragique.

III. Les formes minimes sont presque inapparentes.

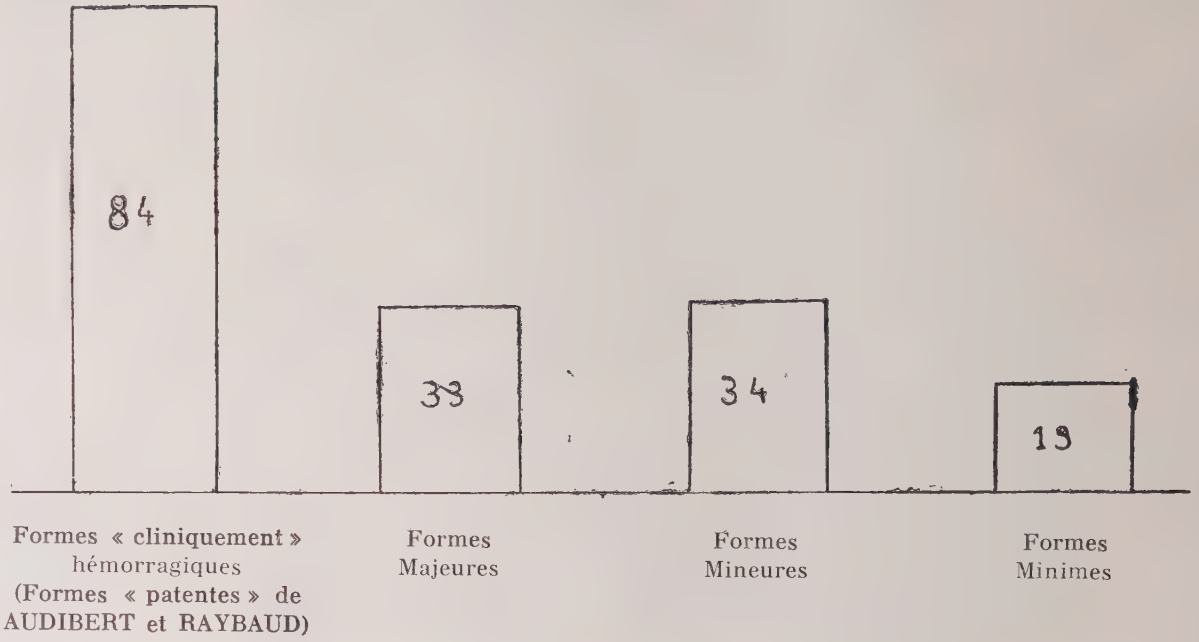
Elles se limitent à une simple épistaxis ou à quelques pétéchies. Toutefois, ces formes méritent elles aussi le nom d'hémorragiques, ne serait-ce que parce qu'elles conduisent à une exploration systématique de l'hémostase qui peut révéler des perturbations plus importantes qu'on ne serait tenté de le prévoir.

Nous avons observé 19 fois ces formes minimes.

Cette classification est, on le voit exclusivement clinique. Les trois formes, majeure, mineure et minime, correspondent aux formes « patentes » décrites par Audibert et Raybaud (7). Ces auteurs opposent en effet ces formes « patentes » à des formes « latentes » de traduction purement hématologique.

Nous allons du reste revenir, au cours de notre étude biologique, sur le problème de ces formes « latentes », que l'école de Marseille a si judicieusement individualisées.

CLASSIFICATION CLINIQUE



ASPECTS BIOLOGIQUES

Dans toute fièvre typhoïde hémorragique, l'étude de l'hémostase est le complément obligatoire de l'observation clinique, pour préciser les facteurs responsables du processus hémorragique.

Nous avons pratiqué cette étude chez 74 de nos malades porteurs d'un syndrôme hémorragique. Mais nous avons également complété notre travail par une étude systématique de l'hémostase dans la fièvre typhoïde. C'est dans ce but que nous avons pratiqué ces examens chez 25 malades porteurs d'une fièvre typhoïde apparemment banale.

L'exploration du temps vasculaire, du temps plaquettaire et du temps plasmatique de l'hémostase et de la coagulation peut être pratiquée par de très nombreux tests (60). Nous avons pour notre part, donné notre préférence à ceux qui étaient le plus facilement réalisables et dont l'exactitude était susceptible d'être vérifiée aisément.

Dans ce chapitre, nous envisagerons successivement nos méthodes d'étude et les résultats que nous avons obtenus. Ceci nous permettra alors d'individualiser les différentes formes biologiques de la fièvre typhoïde hémorragique.

LES METHODES D'ETUDE

I. L'EXPLORATION DU TEMPS VASCULAIRE. Elle constitue classiquement l'étape essentielle de l'étude biologique des fièvres typhoïdes hémorragiques.

L'opinion communément admise est en effet celle qui fait du facteur vasculaire le responsable majeur des phénomènes hémorragiques (11-23-111).

La mesure de la résistance capillaire peut s'apprécier soit par la méthode dite « par dépression » qui fait appel au capillarodynamomètre de Lavollay, soit « par compression » en plaçant un brassard de Vaquez sur la face antérieure de l'avant-bras. C'est cette dernière méthode que nous avons utilisée : le brassard de Vaquez, placé au-dessus du pli du coude, est gonflé « à pression moyenne » soit environ 10 cm de mercure, et laissé en place pendant cinq minutes. Le résultat de l'épreuve est positif si l'on observe l'apparition de nombreuses pétéchies, après les 5 minutes de compression.

Cette épreuve est malheureusement assez imprécise. De plus, on admet qu'elle explore non seulement le facteur vasculaire, mais encore le facteur plaquettaire (18).

La mesure du temps de saignement explore les deux premiers temps de l'hémostase. Nous l'avons pratiquée selon la méthode de Duke (43) : après désinfection rapide à l'éther du lobule de l'oreille, on pratique à l'aide d'un vaccinostyle une incision horizontale longue de 3 à 5 mm et profonde de 1 à 1,5 mm, on recueille toutes les 30 secondes les gouttes de sang sur un papier buvard. Le saignement s'arrête normalement entre 3 et 4 minutes.

Cette technique est d'exécution délicate et nécessite un personnel entraîné. Nous n'avons pu, de ce fait, y avoir souvent recours.

Ces deux examens explorent simultanément l'atteinte vasculaire et l'atteinte plaquettaire. Pour rechercher une vascularite il eut été intéressant de procéder à la biopsie cutanée. Jusqu'à présent il

nous a été impossible de pratiquer cet examen, mais nous nous proposons de donner dans ce sens un prolongement à notre travail.

II. L'exploration du temps plaquettaire. Elle est délicate et la numération des plaquettes doit toujours être confrontée avec d'autres tests. C'est pourquoi, à la numération plaquettaire à la cellule de Bürcker, nous avons toujours associé l'étude sur lame des plaquettes et l'étude de la rétraction du caillot. Enfin, en présence d'une thrombopénie confirmée, il est important d'en rechercher l'origine. C'est ce que nous avons fait par la ponction sternale qui nous a renseigné sur l'état des mégacaryocytes.

La numération des plaquettes a été pratiquée selon la technique de Piette (78). Elle permet d'obtenir une lyse facile des hématies par une solution hypotonique de procaïne et une augmentation de volume des plaquettes qui peuvent ainsi être aisément comptées. Normalement, le taux des plaquettes sanguines est de 200.000 à 400.000 par mm^3. En raison des variations relativement importantes dues à des modalités techniques particulières, on ne parle de thrombopénie que pour des taux inférieurs à 150.000 par mm^3.

L'étude sur lame des plaquettes nous a permis de contrôler les résultats fournis par la numération.

Lorsque, après avoir parcouru plusieurs champs à l'objectif 10 du microscope, on rencontre dans chaque champ 6 à 10 plaquettes, la thrombocytopénie doit être mise en doute, et la numération pratiquée à nouveau. Si, par contre, on ne découvre quelques plaquettes qu'après avoir parcouru une bonne partie de la lame, la thrombopénie parait pouvoir être valablement affirmée. Mais, l'étude

sur lame a d'autres avantages : elle permet d'étudier la morphologie des plaquettes, leur taille, leur agglutination.

La rétraction du caillot permet elle aussi de vérifier la thrombocytopénie et une éventuelle thrombopathie. Cet examen est de pratique facile : on recueille dans un tube à hémolyse 1,5 ml de sang que l'on place au bain marie ou à l'étuve à 37°. Au bout de 4 heures, on apprécie la rétraction du caillot. Celle-ci doit être complète chez le sujet normal. Elle est fixée à 3 croix (+++). Au cours des thrombopénies, la rétraction du caillot se trouve diminuée à 2 croix (++) ou 1 croix (+). Le caillot est irrétractile pour des thrombopénies inférieures à 60.000 plaquettes par mm^3 (60). Il existe cependant des facteurs qui peuvent modifier cette rétractilité du caillot : les anémies et les hypofibrinogénémies favorisent la rétraction du caillot.

Ainsi, ces trois tests nous ont permis d'étudier le temps plaquettaire de l'hémostase. Il existe encore un examen qui permet de vérifier indirectement le chiffre des plaquettes. C'est le thromboélastogramme (TEG). Sa valeur a.m. ou amplitude maxima du caillot constitue un test de fonction plaquettaire pour une valeur donnée du taux de fibrinogène. Nous étudierons cet examen page 60, avec les tests globaux de l'hémostase.

La ponction sternale pratiquée à l'aide du trocart de Malarmé permet d'observer les mégacaryocytes. Certes, il est difficile et même illusoire de pratiquer une numération de ces éléments, mais la présence au grossissement n° 3 de deux à trois mégacaryocytes par champ est un signe assez net d'hypermégacaryocytose.

III. L'exploration du temps plasmatique

Elle est complexe, du fait de la multiplicité des facteurs qui interviennent dans la coagulation. On sait que schématiquement, le temps plasmatique de l'hémostase comporte 3 stades : la thromboplastinoformation, la thrombinoformation et la fibrinoformation. Le caillot une fois constitué n'a aucune tendance à se lyser dans les conditions physiologiques.

Pour notre part, nous avons cherché à explorer le deuxième et le troisième stade de la coagulation ainsi que la fibrinolyse. C'est dans ce but que nous avons employé 3 examens :

— le taux de «prothrombine» qui permet d'étudier l'ensemble de la thrombinoformation.

— le taux de fibrinogène qui rend compte des possibilités de l'organisme en ce qui concerne la fibrinoformation et l'utilisation du fibrinogène.

— l'émiettement du caillot qui est le reflet grossier de la fibrinolyse.

Le temps de Quick (81) permet d'explorer la concentration de prothrombine, de proaccélérine, de proconvertine et du facteur Stuart, du plasma. Il est normalement de 12 à 16 secondes.

Le taux de fibrinogène a été déterminé par deux méthodes : la méthode néphélométrique a été constamment utilisée dans la mesure où elle permet l'emploi de petites quantités de sang. Nous l'avons cependant vérifiée par la méthode pondérale. Dans notre laboratoire, les taux de fibrinogène des sujets normaux varient entre 3 et 4 grammes par litre.

L'émiettement du caillot explore de façon assez pratique la fibrinolyse. Normalement, in vitro, cet

émiettement n'a pas lieu ou est très tardif. Inversement, au cours des fibrinolyses suraigües telles qu'on les observe lors des anastomoses porto-caves, l'émiettement du caillot peut être très abondant et surtout précoce (5). On reproche à ce test d'être imprécis et même discutable lorsque l'émiettement n'est pas complet. Nous n'avons malheureusement pas pu avoir recours aux techniques plus poussées telles que l'étude de la lyse du caillot des euglobines plasmatiques (123), ou la recherche de plasmine ou d'activateur de la fibrinolyse (6).

IV. Les tests explorant globalement l'hemostase

Ils présentent l'avantage de donner une image synthétique des processus de la coagulation. Ils permettent, en outre, de contrôler les résultats fournis par les tests vasculaires, plaquettaires et plasmatiques.

Nous avons pour notre part utilisé deux tests globaux :

— le test de tolérance à l'héparine, qui explore l'ensemble des facteurs plasmatiques de la coagulation.

— le thromboélastogramme, qui rend compte de l'activité simultanée des facteurs plaquettaires et plasmatiques.

Le test de tolérance à l'héparine (106-108), consiste à suivre le temps de recalcification en présence de doses croissantes d'héparine. En cas d'hypocoagulabilité, la tolérance à l'héparine de l'organisme est moindre, et le temps de recalcification est allongé. Ce test, extrêmement sensible nécessite une technique rigoureuse. C'est la raison pour laquelle nous lui avons préféré le thromboélastogramme.

Le thromboélastogramme (*TEG*) semble être le test qui explore de la façon la plus pratique la coagulation dans son ensemble. Il permet en effet de préciser la coagulabilité globale, comme le test de tolérance à l'héparine. Mais, de plus, il explore la somme des actions des deux facteurs nécessaires à l'expansion du caillot : les plaquettes et le fibrinogène.

Préconisé par Hartert (50-51) dès 1950, il a rapidement acquis droit de cité et de nombreux auteurs l'ont utilisé et en ont codifié les images normales et pathologiques (16-39-40-63-82-98). Ce n'est certes pas un examen qui, utilisé seul, permet d'étudier toutes les phases de l'hémostase. Mais on ne peut nier qu'il visualise par un schéma simple les processus complexes de la coagulation.

Un certain nombre de constantes exprimées en millimètres définissent le thromboélastogramme normal :

— la constante r est chiffrée normalement entre 12 et 15 mm, la constante k entre 3 et 5 mm. La somme de r + k, qui définit la valeur de la coagulabilité totale, varie dans les conditions physiologiques entre 15 et 20 mm.

— l'amplitude maxima, a.m., du thromboélastogramme rend compte de l'action du fibrinogène et des plaquettes vis-à-vis de la formation du caillot. Elle permet ainsi de vérifier le taux du fibrinogène pour un taux de plaquettes déterminé, et réciproquement.

La valeur normale de l'amplitude maxima est de 60 à 70 mm.

— enfin, la constatation d'une image en « diapason » du thromboélastogramme plaide en faveur d'une fibrinolyse à condition toutefois que les bran-

ches du tracé se rejoignent au bout d'un temps qui peut être plus ou moins long.

Ainsi, par ces différents examens, nous avons pu procéder à l'étude de l'hémostase des fièvres typhoïdes hémorragiques et également des fièvres typhoïdes apparemment sans stigmate hémorragique. Envisageons à présent les résultats donnés par ces différents examens.

LES RESULTATS OBTENUS

L'exploration de l'hémostase au cours des fièvres typhoïdes hémorragiques nous a permis d'objectiver parfois une atteinte vasculaire, de constater souvent une thrombopénie, de noter enfin une fibrinogénopénie inconstante.

I. L'atteinte vasculaire

Elle a été étudiée chez 24 malades, 16 fois par le brassard de Vaquez et 8 fois par l'étude du temps de saignement.

Des modifications pathologiques n'ont été enregistrées que 5 fois. Cependant, nous pensons qu'il est normal de conclure à une atteinte vasculaire lorsque tous les tests plaquettaires et plamatiques se sont révélés normaux. De plus, on ne peut pas écarter l'hypothèse d'une vascularite qui serait associée à une atteinte plaquettaire ou plasmatique et qu'il faudrait chercher à objectiver par la biopsie.

II. L'atteinte plaquettaire

Elle a été recherchée chez 74 malades porteurs de fièvres typhoïdes hémorragiques et chez 25 malades chez lesquels il n'existait pas de symptômes hémorragiques au décours de la fièvre typhoïde. Nous avons été surpris par la fréquence et l'importance de la thrombopénie. En effet, nous l'avons retrouvée dans 69 cas. A l'étude sur lame des plaquettes nous n'avons pas trouvé de modification particulière de la morphologie plaquettaire sinon celle que l'on rencontre dans toute thrombocytopénie : macroplaquette à chronomère peu dense et mal coloré (20).

Lorsque nous avons vérifié cette thrombopénie par l'étude de la rétraction du caillot, nous avons constaté que ce test ne venait pas confirmer les données de la numération plaquettaire dans 15 cas, mais, 9 fois, une anémie sévère ou une hypofibrinogénémie nette était associée.

L'origine de cette atteinte plaquettaire a été recherchée à la ponction sternale. Nous n'avons pu la pratiquer que 6 fois. Chaque fois la ponction sternale a montré une hyperplasie des 3 lignées.

Nous avons observé une augmentation nette des mégacaryocytes le plus souvent 2 ou 3 fois plus nombreux que normalement. Et, fait remarquable, il s'agissait de cellules très nombreuses mais presque jamais plaquettogènes. Ces mégacaryocytes sont au stade hyalin le plus souvent, exceptionnellement au stade granuleux.

Dans la fièvre typhoïde hémorragique il semble donc bien exister une réaction médullaire consécutive au blocage de la maturation de la lignée mégacaryocytaire.

Ainsi, l'exploration du temps plaquettaire de l'hémostase dans la fièvre typhoïde hémorragique amène à constater la fréquence des thrombopénies dont l'importance ne peut être mise en parallèle avec l'intensité des phénomènes cliniques. Telle forme clinique bruyante ne s'accompagnera pas de thrombopénie, telle autre discrète sera associée à une chute impressionnante du taux des plaquettes. Ceci doit rendre attentif à l'existence des formes thrombopéniques de la fièvre typhoïde, qui ne s'accompagne d'aucun symptôme hémorragique. Elles n'en sont pas moins des formes hémorragiques en puissance et requièrent la même vigilance quant à leur surveillance, et la même énergie quant à leur traitement.

III. L'atteinte plasmatique

Elle a été étudiée chez 63 malades. Elle nous a paru dominée par la fibrinogénopénie que nous avons assez souvent retrouvée.

— le temps de Quick en effet est assez peu fréquemment perturbé. Nous l'avons pratiqué 25 fois et trouvé normal 20 fois.

— le dosage du fibrinogène a été pratiqué 63 fois; dans 21 cas nous avons pu mettre en évidence une fibrinogénopénie inférieure à 2 grammes par litre, et dans 3 cas, le taux de fibrinogène était inférieur à 1 gramme par litre. Ce n'est que dans 12 cas que le taux de fibrinogène dépassait 5 grammes par litre.

Si on ne peut rendre responsable des hémorragies de la fièvre typhoïde la seule hypofibrinogénémie, il n'est pas douteux que cette atteinte du fi-

EXPLORATION BIOLOGIQUE

TESTS		NOMBRE DE CAS	NORMAUX	PERTURBES
VASCULO-PLAQUETTAIRES	Lacet	16	13	3
	Temps de saignement	8	5	3
PLAQUETTAIRES	Taux de Plaquettes	74 cas (hémorragiques)	10	64
		25 cas (exploration systématique)	20	5
	Rétraction du caillot	31	16	15
	Ponction sternale	6	0	6
PLASMATIQUES	Taux de Prothrombine	25	20	5 (inférieur à 70%)
	Fibrinogène	63	30	5 g et plus 12 1 à 2 g 18 Moins de 1 g 3
	Emiettement du caillot	31	22	9
GLOBAUX	T.T.H.	17	6	11
	T.E.G. r+k	40	21	19
	T.E.G. a.m.		8	32

brinogène associée à une thrombopénie constitue un facteur aggravant de la diathèse hémorragique.

C'est pour chercher à expliquer cette fibrinogénopénie que nous avons eu recours au test de l'émiettement du caillot et au thromboélastogramme. Certes, dans 9 cas, nous avons observé un émiettement du caillot à deux croix avant la quatrième heure, et dans 2 cas, nous avons observé une image en diapason du thromboélastogramme. Ces résultats pourraient inciter à penser que la fibrinogénopénie que nous avons mise en évidence illustre une fibrinolyse fruste. Nous pensons cependant qu'il est prématuré de conclure purement et simplement par l'affirmative tant que le test de lyse des euglobulines plasmatiques n'aura pu être pratiqué en de pareilles circonstances.

IV. L'atteinte globale de la coagulation

Elle a été objectivée par le test de tolérance à l'héparine et par le thromboélastogramme.

Le test de tolérance à l'héparine n'a été pratiqué que 17 fois. 11 fois il nous a montré une hypocoagulabilité.

Le thromboélastogramme a pu être pratiqué 40 fois.

Dans 19 cas, nous avons observé un allongement de la constante r + k au-delà de 25 mm.

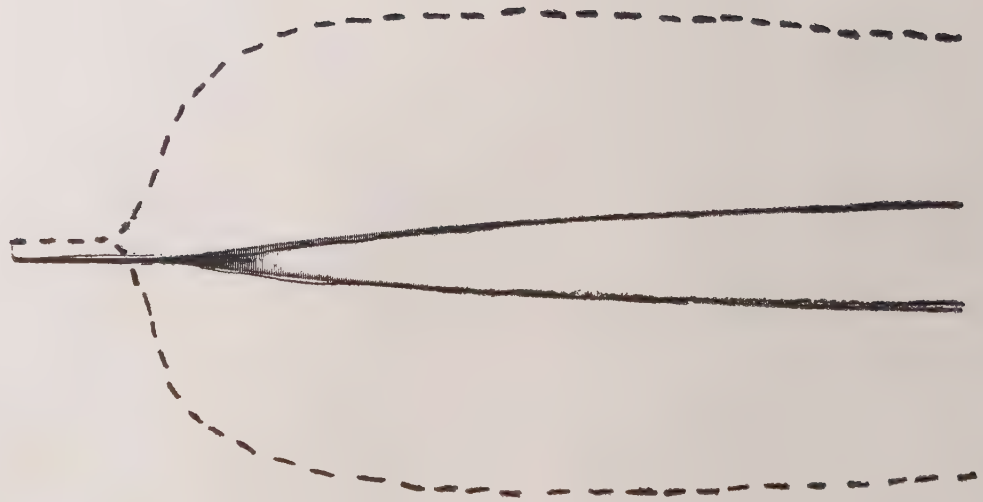
Dans 32 cas, nous avons noté une diminution de l'amplitude maxima qui était :

— entre 60 et 50 mm dans 9 cas ;

— entre 50 et 40 mm dans 6 cas ;

— entre 40 et 30 mm dans 7 cas ;

— au-dessous de 30 mm dans 10 cas ;



THROMBOESLATOGRAMME

— Observation : N° 72
— Fibrinogène : **1,30 g. r + k immesurable**
— Plaquettes : **22.000/mm³ a. m. 20 mm.**

Enfin, à deux reprises, nous avons observé une image en diapason qui prouvait la nature fibrinolytique de la fibrinogénopénie que nous avions constatée chez nos deux malades.

Ces résultats mettent en évidence la fréquence de la thrombopénie au cours des fièvres typhoïdes hémorragiques, mais aussi la possibilité non négligeable de l'association des perturbations des temps vasculaires, plaquettaires, plasmatiques de l'hémostase et de la coagulation.

LES DIFFERENTES FORMES BIOLOGIQUES

Différentes formes biologiques sont susceptibles d'être réalisées au cours des fièvres typhoïdes hémorragiques.

I. Les formes avec atteinte vasculaire

Elles ne sont pas majoritaires. Nous avons conclu à l'atteinte vasculaire non seulement lorsque nous avons constaté un test de la série vasculaire perturbé, mais encore lorsque l'exploration du temps plaquettaire et du temps plasmatique de l'hémostase s'était révélée normale. Nous avons observé 23 de ces formes. En voici un exemple :

> H...Mohamed, âgé de 31 ans, originaire d'Alger présente une fièvre typhoïde hémorragique minime avec épistaxis répétées. L'exploration biologique montre un fibrinogène à 4,24 grammes par litre, un taux de plaquettes de 228.000 par mm^3, le thrombo-élastogramme montre une amplitude maxima à 74 et r + k à 17 mm.

Le signe du lacet est négatif, mais nous rangeons malgré tout cette forme parmi les formes vasculaires.

II. Les formes avec atteinte plaquettaire

Elles sont très fréquentes. Au cours de notre exploration biologique, nous avons pu observer en effet certains cas où il existait seulement une atteinte plaquettaire. Certes, il est possible qu'une atteinte vasculaire soit associée à la thrombocytopénie. Il serait intéressant de chercher à l'objectiver par la biopsie cutanée. Quoiqu'il en soit, nous pensons que dans ces formes, l'hypoplaquettose est l'élément dominant. Nous avons observé 36 de ces formes, en voici un exemple :

Ham... Abderrahmane, âgé de 12 ans, originaire d'Alger, est hospitalisé le 27-V-64 pour fièvre typhoïde hémorragique. Il s'agit d'une forme clinique mineure, avec un purpura cutané thoraco-abdominal de moyenne abondance et des hématomes aux points d'injection.

L'étude biologique objective :

— un signe du lacet négatif,

— un taux de fibrinogène à 5 g/l.

— 43.000 plaquettes /mm^3, rétractilité du caillot +

— le TEG montre la constante r + k à 25 mm et une amplitude maxima légèrement diminuée à 53, la thrombopénie étant partiellement corrigée par la discrète augmentation de la fibrinémie.

Dans cette forme, l'élément dominant est la thrombopénie.

III. Les formes avec hypofibrinogenemie

Elles sont assez fréquentes, mais il est rare d'observer une hypofibrinogénémie isolée. Nous n'avons observé en effet que 9 de ces formes.

Parmi ces formes hypofibrinogénémiques, les formes fibrinolytiques sont assez particulières. Nous avons observé 3 formes avec fibrinolyse subaigüe et 6 formes avec fibrinolyse latente. Voici un exemple de forme fibrinolytique :

> Bou... Saïd, âgé de 15 ans, originaire d'Alger, a été hospitalisé pour fièvre typhoïde hémorragique. Il s'agit d'une forme majeure, avec épistaxis et hémorragies intestinales à répétition.
>
> L'exploration biologique montre :
>
> — un signe du lacet négatif,
>
> — 104.000 plaquettes /mm^3 avec une rétractilité du caillot à deux croix (++),
>
> — une fibrinémie à 1,60 g avec émiettement du caillot à trois croix (+++) avant la quatrième heure,
>
> — le thromboélastogramme montre une amplitude maxima à 48 avec image en diapason.
>
> L'évolution sera bonne sous traitement antifibrinolytique.

IV. Les formes mixtes

Elles sont en dernière analyse, presque les plus fréquentes. Dans 29 cas en effet, sur un total de 97 observations, nous avons observé des perturbations associées des plaquettes, du fibrinogène et parfois de la résistance capillaire.

En voici un exemple particulièrement frappant :

> Me... Mohamed, âgé de 17 ans, originaire de Médéa, a été hospitalisé le 4-II-1964 pour fièvre typhoïde hémorragique. Il s'agit d'une forme mineure, avec une « bouche hémorragique », une trentaine d'éléments purpuriques pétéchiaux aux clavicules et de discrets hématomes aux points d'injections.
>
> L'étude biologique objective :
>
> — un signe du lacet négatif,
>
> — une thrombopénie sévère, à 22.000 plaquettes par mm^3, confirmée par l'étude sur lame et l'irrétractilité du caillot.
>
> — une fibrinogénopénie à 1,30 g/litre,
>
> — le TEG montre une constante r + k immesurable, et une amplitude maxima à 20 mm.
>
> Il s'agit là d'une forme mixte, où se trouvent associées thrombopénie et fibrinogénopénie, parfaitement objectivées par le TEG.

Le polymorphisme clinique des fièvres typhoïdes hémorragiques se double donc d'un polymorphisme biologique. La pratique des tests de l'hémostase nous incite à penser que le dogme de l'origine vasculaire du syndrome hémorragique des maladies infectieuses doit être reconsidéré.

Nous pensons aussi devoir insister sur la discordance qui existe souvent entre les signes cliniques et la biologie. Ce fait, qui avait été mis en lumière par l'école de Marseille (7), nous a paru d'une grande importance : nous le retrouverons en étudiant les éléments du pronostic des fièvres typhoïdes hémorragiques.

EVOLUTION ET PRONOSTIC

Le pronostic des fièvres typhoïdes hémorragiques peut être fixé en fonction des éléments cliniques et biologiques d'une part, et d'autres part en fonction des données évolutives.

C'est pourquoi, avant d'énoncer les éléments du pronostic, nous allons envisager les différents types évolutifs.

LES PRINCIPAUX ASPECTS EVOLUTIFS

L'évolution clinique et biologique des fièvres typhoïdes hémorragiques peut se faire selon des modalités variées.

Dans certains cas, l'évolution a été défavorable en dépit de nos efforts thérapeutiques.

Les rechutes hémorragiques ont été rares, mais nous paraissent intéressantes à souligner.

L'évolution favorable a été la règle dans la grande majorité des cas.

I. Les evolutions defavorables

Nous les avons observées dans 8 cas.

Ces évolutions ont en fait revêtu des aspects différents.

Dans 2 cas, il existait un syndrôme hémorragique discret. La mort nous a semblé être due bien plutôt à une autre complication : myocardite (1 fois), encéphalite (1 fois).

Dans 3 cas, le syndrôme hémorragique était net, et il se doublait de perturbations biologiques. Mais l'encéphalite grave, la déshydratation intense et globale, le collapsus cardiovasculaire net, nous ont incité à ranger ces formes dans les formes malignes, et à mettre la mort, plus sur le compte du syndrôme malin que sur le compte du syndrôme hémorragique.

Dans 3 cas enfin, le syndrôme hémorragique objectivant la thrombopénie et la fibrinogénopénie, a été, sans discussion, à l'origine de la mort, qui est survenue dans un tableau d'anémie aigüe à la suite d'hémorragies viscérales.

Ainsi, ce n'est que dans 8 cas sur 97 que l'évolution de la fièvre typhoïde hémorragique a été mortelle. Encore faut-il souligner le rôle de la malignité et d'autres complications dans 5 cas. Ceci nous permet de penser, que, pour graves qu'elles soient, les fièvres typhoïdes hémorragiques sont à la portée du thérapeute, à condition que les gestes de celui-ci soient rapides, précis et énergiques.

II. Les rechutes hemorragiques

Nous n'avons observé que trois formes à rechute. Cependant, elles présentent à nos yeux un intérêt incontestable, dans la mesure où la rechute clinique se doublait d'une rechute biologique.

Nous avons déjà signalé l'une de ces formes (42) particulièrement typique, où la thrombopénie qui

accompagnait le syndrôme hémorragique était à 5.000 plaquettes par mm³ lors de la première hémorragie et à 7.000 plaquettes par mm³ lors de la rechute.

Nous rapportons ici un second exemple de ces formes à rechute, qui présente certaines particularités par rapport à la forme précédente.

Bou.. Ali, 16 ans : ce malade, originaire d'Alger, est hospitalisé le 28-II-64 pour fièvre typhoïde évoluant depuis 10 jours. Le diagnostic est aisé, car il existe une température à 40°, une pointe de rate, et de très nombreuses taches rosées lenticulaires siégeant dans la région thoraco-abdominale et dans le dos. L'hémoculture est positive au bacille d'Eberth. Le sérodiagnostic est négatif.

Les symptômes hémorragiques sont minimes. On observe seulement des hématomes importants aux points d'injection.

Sur le plan biologique cependant, on a la surprise de noter un taux de plaquettes à 62.000 éléments par mm³ et surtout une fibrinogénémie à 1,30 g/litre. Le taux de prothrombine est à 80%, le signe du lacet est négatif.

Le malade est traité par le chloramphénicol et la cortisone, et il sort apparemment guéri le 23-III-64.

Il revient 10 jours plus tard. La rechute est évidente, tant sur le plan clinique, où il existe un tuphos, du délire, et des taches rosées lenticulaires, que sur le plan biologique, où l'hémoculture est de nouveau positive.

Les symptômes hémorragiques sont encore plus nets que lors de la première hospitalisation : il existe de nouveau d'importants **hématomes** aux points d'injection, mais, surtout, on observe un purpura siégeant aux membres inférieurs et aux clavicules.

A notre grande surprise, le syndrôme biologique fait quasiment défaut : 202.000 plaquettes par mm^3 et 1,92 g/1, de fibrinogène. Le TEG montre une amplitude maxima de 45 mm. Le signe du lacet est toujours négatif.

Le traitement par le chloramphénicol et la cortisone est repris et le purpura disparaît en 10 jours.

Cependant, le 25-IV-64, soit le 23ème jour d'hospitalisation, un nouveau purpura apparaît aux membres inférieurs. Il disparaitra sous traitement antihistaminique.

Ainsi, ces formes hémorragiques à rechute nous paraissent devoir être signalées, en raison des problèmes pathogéniques qu'elles soulèvent et que nous réétudierons en leur temps.

III. Les evolutions favorables

Elles sont de beaucoup les plus nombreuses. Nous en avons observé 86 cas.

Cliniquement, l'amélioration a été plus ou moins rapide en fonction de l'intensité des signes hémorragiques.

Dans les formes mineures et minimes, les signes hémorragiques ont régressé en 3 à 6 jours après le début du traitement.

Dans les formes majeures, l'amendement des symptômes cliniques a souvent été plus long à ob-

tenir. Cependant, la disparition des manifestations hémorragiques, purpura cutané ou muqueux, et hémorragies viscérales, n'a jamais excédé 10 jours.

Biologiquement, nous avons pu suivre l'évolution du taux des plaquettes dans 37 cas, l'évolution de la fibrinémie dans 26 cas, et enfin, contrôler l'évolution biologique globale par le thromboélastogramme dans 9 cas.

L'évolution biologique nous a, dans l'ensemble, paru être plus lente que l'évolution clinique.

Nous avons ainsi pu observer certains malades chez lesquels la thrombopénie ou la fibrinogénopénie ne se sont réparées qu'en plus d'un mois (obs. 7-XII-25) et ce, malgré la disparition du syndrome hémorragique. Ceci nous paraît mettre une fois de plus l'accent sur la prééminence de la biologie par rapport à la clinique, lorsqu'il s'agit d'établir un pronostic ou d'interrompre un traitement.

LES ELEMENTS DU PRONOSTIC

I. Les elements cliniques.

Ils sont selon les cas, décisifs ou accessoires.

Nous avons en effet constaté dans 48 cas un purpura cutané, dans 51 cas, un purpura muqueux, dans 21 cas enfin, des hémorragies viscérales. Ces différents symptômes ont pu, rappelons-le, se trouver isolés ou associés, pour réaliser en définitive, 33 formes majeures, 34 formes mineures, et 19 formes minimes.

II. Les elements biologiques.

Ils doivent être essentiellement basés sur les tests de l'hémostase. Ils doivent tenir compte de la fragilité vasculaire, du déficit plaquettaire, de la fibrinogénopénie, ces différents facteurs étant isolés ou associés. Au demeurant, la valeur pronostique de ces différents éléments ne nous a pas semblé identique : nous avons accordé une signification plus fâcheuse à une fibrinogénopénie ou à une thrombopénie, qu'à une fragilité vasculaire.

III. Les elements evolutifs.

Ils doivent également entrer en ligne de compte. Les formes précoces semblent être de meilleur pronostic que les formes tardives.

Ainsi, en tenant compte de ces différents éléments, le pronostic des fièvres typhoïdes hémorragiques peut être établi.

L'ETABLISSEMENT DU PRONOSTIC

La confrontation des éléments cliniques, biologiques et évolutifs permet de fixer ce pronostic. Il ne s'agit pas toujours, néanmoins, d'une opération simple. Il est évidemment tentant de rechercher un parallélisme entre les phénomènes cliniques et les phénomènes biologiques, entre la précocité des manifestations hémorragiques et leur bénignité. Il n'est pourtant pas question d'établir de règle absolue, et, si dans certains cas, le pronostic est facile à apprécier, il reste bien souvent hésitant.

I. Le pronostic est facile a porter.

Tel est le cas au cours des formes que nous qualifierons volontiers de «logiques» en ce sens que l'atteinte biologique va de pair avec l'intensité des symptômes hémorragiques.

Ce pronostic peut être sévère. Il en est ainsi lorsque le purpura cutané est généralisé, lorsque les hémorragies viscérales sont abondantes, multiples et répétées, lorsque la thrombopénie est sévère, et que le taux de fibrinogène est bas.

Nous avons porté un pronostic de ce type dans 23 cas. Là en effet, se trouvaient réunis des symptômes cliniques « majeurs » et des manifestations biologiques graves.

Ce pronostic peut également être bénin. Tel est le cas lorsque sur le plan clinique, on est en présence d'une forme mineure ou minime, et que, sur le plan biologique, les tests de l'hémostase sont normaux ou très peu perturbés.

Nous avons pu porter ce pronostic favorable dans 24 cas.

II. Le pronostic est difficile a apprecier.

Dans de nombreux cas en effet nous avons pu constater une discordance entre les données cliniques et les données biologiques. Ce caractère n'est au demeurant pas propre aux fièvres typhoïdes hémorragiques. Il s'agit là d'une constante que l'on observe dans toutes les maladies hémorragiques. Les thrombocytopénies, les déficits du complexe prothrombique, n'ont pas toujours de traduction clinique : il est des thrombopénies sans purpura, et des hypoprothrombinémies sévères sans manifestations hémorragiques. A l'opposé, on connait

des purpuras cliniquement bruyants qui ne s'accompagnent d'aucune atteinte de l'hémostase : le purpura rhumatoïde en constitue le parfait exemple.

Du fait de cette discordance entre la clinique et les tests biologiques, on pourrait être tenté de multiplier les formes cliniques à l'extrême, et de rechercher pour chacune de ces formes des arguments spécifiques sur lesquels reposerait le pronostic. Celui-ci nous parait, en fait, dans ces formes « discordantes », reposer essentiellement sur la biologie.

La clinique certes, fait le caractère bruyant de la fièvre typhoïde hémorragique. Il est légitime de s'inquiéter devant un purpura abondant, une hémorragie intestinale importante, des épistaxis répétées. Mais, en définitive, nos observations nous ont donné la conviction qu'un pronostic ne pouvait être établi sur cette seule séméiologie clinique.

La biologie, en fait, fixe le pronostic de l'affection.

C'est en effet devant une fragilité vasculaire manifeste que l'on sera en droit de s'alarmer, mais bien plus encore, devant une thrombopénie sévère, devant une fibrinogénopénie et devant une fibrinolyse.

Ce sont de tels symptômes biologiques qui donnent l'alarme et font recourir aux thérapeutiques efficientes.

Au total, le pronostic des fièvres typhoïdes hémorragiques doit être basé sur les éléments biologiques. C'est en tenant compte de ces éléments qu'il nous parait possible de distinguer :

Les formes sévères, qui réalisent des tableaux cliniques souvent bruyants, mais parfois moins

tranchés. Elles sont toujours marquées par une atteinte alarmante d'une ou de plusieurs constantes de l'hémostase.

Les formes bénignes, qui présentent des symptômes cliniques rarement bruyants, souvent légers, parfois même absents, elles sont toujours marquées par une atteinte minime des tests de l'hémostase.

Cette systématisation ne tient évidemment pas compte des nuances. Mais elle met l'accent sur l'importance du facteur biologique qui est à nos yeux essentiel, tant pour l'appréciation du pronostic lui-même que pour les indications thérapeutiques, dont nous parlerons ultérieurement.

PRONOSTIC

	S. CLINIQUES	S. BIOLOGIQUES
FORMES SEVERES (49 cas)	BRUYANTS (23 cas)	toujours sévères
	DISCRETS (26 cas)	
FORMES BENIGNES (34 cas)	RAREMENT BRUYANTS (10 cas)	peu marqués
	SOUVENT DISCRETS (24 cas)	

DEUXIEME PARTIE

La première partie de notre exposé était essentiellement analytique. Nous avons en effet décrit les symptômes hémorragiques que nous avons observés chez nos malades, nous avons rapporté les modifications biologiques que nous avons pu enregistrer, et enfin, nous avons décrit l'évolution des fièvres typhoïdes hémorragiques et les éléments du pronostic.

Cette seconde partie sera davantage spéculative. A la lumière des données étiologiques, nous nous efforcerons en effet d'expliquer l'origine et la fréquence de ces fièvres typhoïdes hémorragiques, et d'en déduire des indications thérapeutiques.

ETIOLOGIE

Les facteurs étiologiques susceptibles d'être retenus pour expliquer la génèse des fièvres typhoïdes hémorragiques nous semblent se ranger dans trois catégories distinctes :

— certains facteurs, en effet, ont trait à l'agent causal de la maladie : nous envisagerons donc l'action des bacilles d'Eberth et paratyphiques A et B.

— d'autres facteurs concernent la fréquence des fièvres typhoïdes hémorragiques et leur répartition saisonnière.

— la dernière catégorie de facteurs enfin, se rapporte au terrain sur lequel évolue la maladie.

L'AGENT RESPONSABLE DES FIEVRES TYPHOIDES HEMORRAGIQUES

I. La nature meme du germe.

Elle nous a paru importante à préciser. Dans la grande majorité des cas en effet, c'est le bacille d'Eberth qui était responsable de la fièvre typhoïde hémorragique. Nous avons en effet observé 88 cas où le bacille d'Eberth était en cause contre 7 cas où le bacille paratyphique A était l'agent responsable, et 2 cas où le bacille paratyphique B devait être incriminé.

Cette prédominance du bacille d'Eberth est toutefois relative : en effet, ces formes représentent respectivement 19%, 21%, et 17 % des fièvres typhoïdes et para-typhoïdes hospitalisées à l'Hôpital d'El-Kettar en 1963 et 1964. On ne peut donc pas constater une aptitude particulière de l'un de ces trois germes à déclencher une fièvre typhoïde hémorragique.

Par contre, un point particulier a retenu notre attention : au cours des formes hémorragiques sévères, l'hémoculture a été fréquemment positive. Nous avons eu l'impression que ces formes «à hémoculture positive» plus graves, traduisaient une septicémie massive et une action plus intense de la toxine typhique (14).

II. La toxine typhique.

Elle est sans nul doute responsable de ces manifestations hémorragiques. On sait que cette toxine est une endotoxine, composée par un polysaccharide spécifique, lié à un complexe lipidoprotidique (25).

Depuis les travaux de Reilly (90-92-93) et de Tardieu (114-115), le neurotropisme de cette toxine est bien connu. Mais on sait également que pour Vincent (118-119-120-121), il existerait en fait deux toxines, dont l'une serait neurotrope et l'autre entérotrope. Enfin, pour Audibert et Raybaud (7), la toxine aurait une action sur les organes hématopoïétiques, et en particulier, sur la rate : pour ces auteurs, elle agirait également sur la paroi vasculaire.

Pour notre part, nous ne pouvons qu'émettre des hypothèses, mais nous pensons néanmoins que la toxine typhique exerce son action sur les or-

ganes hématopoïétiques, et, surtout, sur la moelle osseuse. Cette action toxinique sera envisagée de nouveau lorsque nous étudierons la pathogénie des fièvres typhoïdes hémorragiques.

III. L'action pathogene du germe.

Elle n'a pu être étudiée à l'occasion de nos observations. Nous nous sommes néanmoins demandé si les bacilles d'Eberth et paratyphiques A et B, algériens, avaient une action pathogène particulière.

Il est certain que la forte positivité du sérodiagnostic chez les malades hospitalisés à Alger, plaide en faveur d'une virulence particulière du germe (43-104).

Par ailleurs, les études antérieures de Jude et P. Nicolle (56), de Jude et Le Minor (55), ont montré une certaine spécificité des souches Nord-Africaines; Sorrel (103) dans sa thèse inaugurale, fait état de 74 souches de bacilles d'Eberth typées à Alger en 1950. Enfin, plus récemment, Larribaud a mis l'accent également sur le rôle pathogène particulier possible des souches indigènes.

Toutes ces données nous ont amené à nous demander si le germe responsable des fièvres typhoïdes hémorragiques n'était pas doué d'une action pathogène particulière. Actuellement, nous nous trouvons dans l'impossibilité de répondre à cette question. Mais nous nous proposons d'étudier dans les mois à venir les souches de bacilles d'Eberth isolées à l'hôpital d'El-Kettar, afin de savoir si les germes responsables des typhoïdes hémorragiques se distinguent ou non des germes responsables des fièvres typhoïdes non hémorragiques.

Le Docteur P. Nicolle, a accepté de nous aider dans la réalisation de ce travail. Qu'il en soit remercié ici.

Ainsi, le germe responsable des fièvres typhoïdes hémorragiques est l'un des trois agents responsable de la dothiénentérie. Son action est due à la toxine typhique qui exerce peut-être un rôle spécifique à l'égard de la moelle osseuse. Il serait enfin intéressant de préciser la responsabilité éventuelle de souches «indigènes» dans le déterminisme de ces manifestations hémorragiques.

LES CIRCONSTANCES D'APPARITION DES FIEVRES TYPHOIDES HEMORRAGIQUES

La constatation d'un grand nombre de fièvres typhoïdes hémorragiques au cours des années 1963 et 1964 nous a surpris. Nous devons souligner cette fréquence insolite, et chercher s'il existe une répartition saisonnière particulière.

La fréquence soudaine de ces fièvres typhoïdes hémorragiques à Alger n'est pas sans poser certaines questions. Nous avons déjà souligné (3) que pour l'année 1964, les fièvres typhoïdes hémorragiques représentaient environ 20% des fièvres typhoïdes de l'endémie algéroise, et nos cas représentaient 23% des fièvres typhoïdes observées en 1963 et 1964 (38-41).

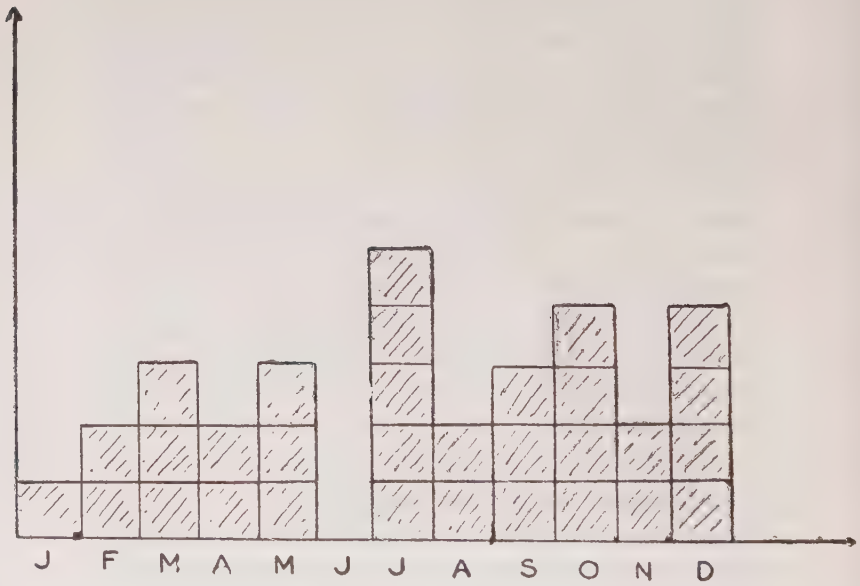
Ce nombre très important contraste avec le peu de cas rapportés dans le reste du monde, et aussi, même à Alger avant 1963 : la rareté actuelle des publications sur les fièvres typhoïdes hémorragiques est un fait frappant lorsqu'on consulte la li-

térature française, européenne ou américaine. Ces formes depuis 30 ans, sont rares, et le purpura cutané typhique exceptionnel.

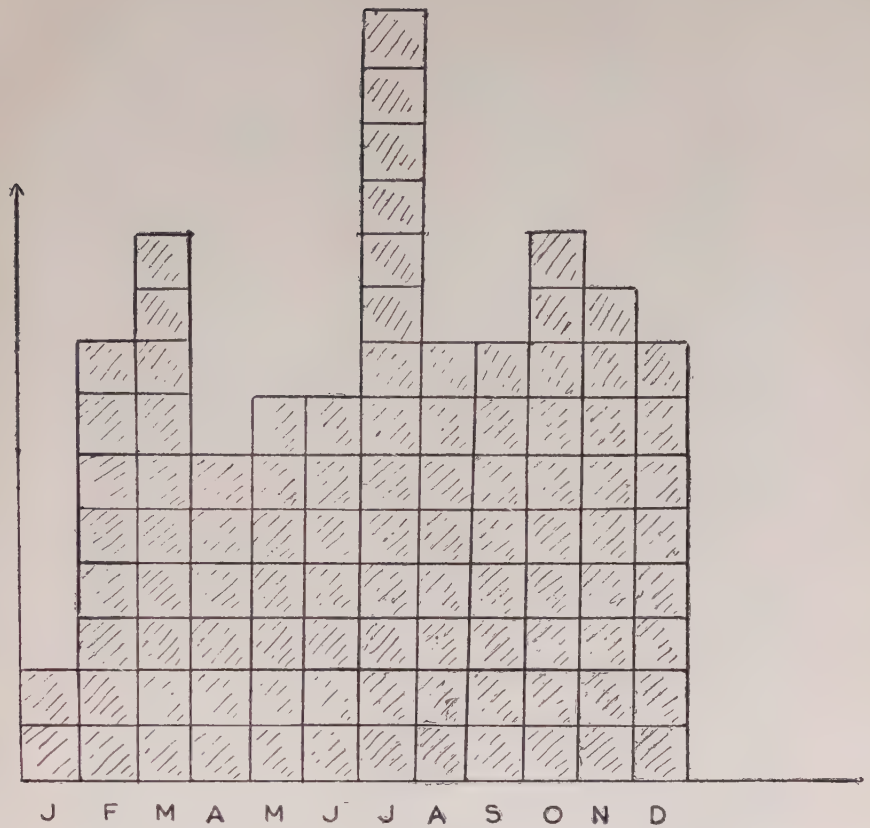
La seule étude d'ensemble concernant cet aspect de la fièvre typhoïde est celle d'Audibert et Raybaud (7). Depuis, les hémorragies intestinales ont retenu l'attention des cliniciens, mais les articles qui leur ont été consacrés ces dernières années s'accordent à reconnaitre leur rareté (54).

Ainsi, cette fréquence des manifestations hémorragiques nous a posé de nombreuses questions, auxquelles nous tenterons de répondre dans notre étude pathogénique.

L'influence des facteurs saisonniers a également retenu notre attention. Nos 97 cas se répartissent sur 24 mois. Nous avons pu constater la fréquence des formes estivales qui n'est d'ailleurs qu'une fré-



REPARTITION DES FORMES « MAJEURES ».



REPARTITION DES 97 FIEVRES TYPHOIDES HEMORRAGIQUES SUR LES DIFFERENTS MOIS DE L'ANNEE

quence relative, dans la mesure où le plus grand nombre des fièvres typhoïdes s'observe au cours de l'été.

Par contre, il nous a semblé que les formes sévères s'observaient plus fréquemment en fin d'épidémie. Nous retrouvons là une notion déjà affirmée par GRIESINGER (47) dès 1864.

L'IMPORTANCE DU TERRAIN

Il est difficile d'étudier l'action du germe responsable d'une maladie sans évoquer parallèlement le terrain sur lequel il exerce son action pathogène. Nous nous sommes donc attaché systèmatiquement à préciser l'influence de l'âge, du sexe, sur le déterminisme des manifestations hémorragiques. Nous avons également cherché à dépister l'influence des facteurs géographiques et des facteurs nutritionnels sur ces formes hémorragiques.

L'âge de nos malades nous a paru important à préciser. On connait en effet la différence maintes fois signalée entre l'aspect des fièvres typhoïdes de l'enfant et celles de l'adulte (101).

Dans notre statistique, nous avons regroupé 42 fièvres typhoïdes hémorragiques chez des sujets de moins de 15 ans, dont 35 formes de la seconde enfance et 7 formes de l'adolescence. Nous avions par contre 55 formes de l'adulte.

Il ne nous semble pas que, proportionnellement, il existe plus de fièvres typhoïdes hémorragiques dans l'une ou l'autre catégorie. Nous ne pensons pas davantage que la gravité de la maladie soit variable avec l'âge. Il ne nous a pas enfin paru que l'on puisse faire état d'aspects biologiques particuliers dans l'une ou l'autre catégorie (46).

Ces constatations rejoignent celles que Raybaud (88) avait faites il y a 30 ans déjà.

Ainsi, il ne nous semble pas possible d'affirmer que l'âge modifie la symptomatologie clinique ou biologique des fièvres typhoïdes hémorragiques.

Le sexe de nos malades ne nous a pas paru avoir d'influence sur les manifestations hémorragiques : nous avons en effet observé 62 formes hémorra-

giques pour le sexe masculin, contre 35 formes pour le sexe féminin. Nous ne pensons pas pouvoir tirer de conclusions particulières de ces chiffres.

L'origine géographique de nos malades nous parait par contre avoir une influence possible sur le déterminisme des manifestations hémorragiques.

Nous avons en effet observé 35 cas de fièvres typhoïdes hémorragiques chez des sujets originaires d'Alger. Parmi ces formes on observait 11 formes majeures. A l'opposé, 62 de nos cas intéressaient des sujets non originaires d'Alger. Parmi eux, 23 sujets étaient originaires du Titteri, classique zone d'endémie typhoïdique. Il s'agissait dans la grande majorité des cas de formes majeures. Il nous a semblé que le fait de contracter une fièvre typhoïde en zone d'endémie pouvait constituer un risque plus grand de développer une forme hémorragique.

Le facteur nutritionnel enfin nous parait avoir une influence primordiale.

Nous avons pu constater qu'une grande partie de nos malades étaient dénutris.

Cette dénutrition nous parait jouer un rôle certain dans le déclenchement des symptômes hémorragiques. Une récente étude de Raoult (83) précise justement la polycarence qui sévit dans la région de Médéa, région d'où nous avons reçu une grande partie de nos malades présentant une fièvre typhoïde hémorragique grave.

Ainsi, au terme de notre étude étiologique, il nous semble utile de dégager les éléments que nous reprendrons ou que nous invoquerons, lors de notre étude pathogénique :

— la virulence du germe n'a pu être affirmée, mais on peut néanmoins penser qu'elle intervient ;

— l'origine géographique des malades a sans doute une responsabilité ;

— le facteur nutritionnel enfin, apparait comme susceptible d'expliquer, en grande partie tout au moins, la fréquence et l'importance de ces formes hémorragiques de la fièvre typhoïde.

PATHOGENIE

Après avoir envisagé les facteurs étiologiques susceptibles d'être invoqués dans le déterminisme des fièvres typhoïdes hémorragiques, nous devons tenter d'expliquer le mécanisme de ces manifestations hémorragiques, de justifier leur fréquence actuelle en Algérie, et de les replacer dans le cadre du syndrome hémorragique des maladies infectieuses et des purpuras infectieux.

Ce sont là en effet les 3 aspects que nous allons envisager au cours de notre étude pathogénique.

LE MECANISME DU SYNDROME HEMORRAGIQUE

Le syndrome hémorragique observé au cours de la fièvre typhoïde est classiquement interprété comme consécutif à une vascularite. Pour notre part, nous aurions tendance à adopter une attitude plus nuancée.

I. - L'interpretation classique de ce syndrome hemorragique.

Elle repose sur les travaux de Reilly et de Marquezy et ses élèves (69). Il est en effet classiquement admis que les hémorragies intestinales de la fièvre typhoïde sont dues à une vascularite, elle-même consécutive à l'irritation du système neuro-

végétatif. Cette vascularite serait à l'origine d'un saignement en nappe, traduit par les hémorragies intestinales ou les moelenas.

Par extension, on admet volontiers que les autres manifestations hémorragiques de la fièvre typhoïde, cutanées, muqueuses et viscérales, sont à ranger elles aussi dans le cadre des hémorragies par atteinte vasculaire. C'est ainsi que le purpura typhique, comme les autres purpuras infectieux, est classé parmi les purpuras « vasculaires » (11).

Certes, les travaux de l'Ecole Marseillaise avaient introduit une donnée nouvelle : Audibert et Raybaud (7) avaient bien mis l'accent sur la thrombopénie fréquemment observée au cours des syndrômes hémorragiques de la dothiénentérie. Cependant, tout en affirmant l'hémogénie typhique, ces auteurs écrivaient : « Pour nous, la gravité du syndrôme hémogénique de la fièvre typhoïde n'est due ni à l'altération du plasma, ni à l'altération des organes sanguinoformateurs, mais bien à la fragilité capillaire, qui conditionne, pour sa principale part, le raptus hémorragique ». Ainsi, tout en reconnaissant la thrombopénie, l'Ecole Marseillaise place la vascularite au premier plan des mécanismes intervenant dans le génèse du syndrome hémorragique de la fièvre typhoïde.

Au total, pour les classiques, c'est l'atteinte capillaire qui est responsable des manifestations hémorragiques de la dothiénentérie.

II. - Notre analyse des faits.

Elle nous conduit à être éclectique. Nous pensons en effet ne pas pouvoir esquiver certaines questions qui nous sont posées par nos observations. Nous avons, en effet, constaté que dans un

petit nombre de cas seulement, nous pouvions affirmer l'existence d'une vascularite, sur la positivité de tests de la série vasculaire, associés à la négativité de tests de la série plaquettaire et plasmatique.

Par ailleurs, nous avons été impréssionné par la fréquence de la thrombopénie, et à un degré moindre, de la fibrinogénopénie.

Enfin, dans certains cas, nous avons enregistré des signes biologiques plaidant en faveur d'une fibrinolyse fruste ou subaigüe.

Toutes ces constatations nous conduisent à réexaminer soigneusement les arguments en faveur de l'atteinte vasculaire, de l'atteinte plaquettaire et de l'atteinte plasmatique.

L'atteinte vasculaire est indiscutable dans certains cas. Au reste, les arguments en faveur de cette atteinte vasculaire ne manquent pas : ils sont d'abord d'ordre anatomopathologique, consignés dans la thèse inaugurale de Mademoiselle Ladet.

Ils sont également d'ordre biologique : en effet, au cours de certaines fièvres typhoïdes hémorragiques, on ne retrouve ni thrombopénie, ni fibrinogénopénie. Nous pensons cependant qu'il serait intéressant de vérifier cette atteinte vasculaire par la biopsie cutanée, lorsqu'on est en présence d'un purpura de la fièvre typhoïde. Nous n'avons malheureusement pas pu le faire, jusqu'à présent, et nous nous proposons de combler cette lacune prochainement.

Ainsi, nous pensons que l'atteinte vasculaire est indiscutable dans de nombreux cas, et qu'il serait utile de l'objectiver, dans la mesure du possible, par la biopsie cutanée. Mais nous pensons également qu'il ne faut pas mettre systématiquement

sur le compte d'une vascularite un syndrome hémorragique en rapport avec une thrombopénie ou une fibrinogénopénie qui doivent être recherchées avec soin.

L'atteinte plaquettaire nous est apparue comme un facteur important et souvent même prédominant des hémorragies typhiques. La thrombopénie ainsi observée nous a posé d'ailleurs le problème de son origine.

Faut-il voir dans cette thrombopénie le reflet d'un hypersplénisme ainsi que l'avancent les auteurs roumains (122) et soviétiques (22) rejoignant ainsi une hypothèse d'Audibert et Raybaud (7) ? En faveur de cette hypothèse, on peut retenir l'intense activité de la rate au cours des processus infectieux.

Faut-il plutôt interpréter cette thrombopénie comme la conséquence d'une action directe de la toxine typhique sur la moelle osseuse ? Nous pencherions plutôt en faveur de cette hypothèse. On connaît en effet la fréquente positivité de la médulloculture (12) au cours de la fièvre typhoïde. Par ailleurs, les ponctions de la moelle osseuse que nous avons pu pratiquer nous ont montré une freination de la maturation des mégacaryocytes, avec une diminution du taux des mégacaryocytes plaquettogènes. Il faut cependant reconnaître que cette action préférentielle directe ou indirecte de la toxine typhique sur la lignée mégacaryocytaire, ne peut, actuellement, être expliquée.

Faut-il enfin voir une origine centrale à cette thrombopénie ? On connaît évidemment le rôle des facteurs nerveux dans la régulation de l'hématopoièse, et on pourrait admettre que l'encéphalite de la typhoïde s'accompagne de perturbations de cette régulation. Sans pouvoir rejeter cette hy-

pothèse, nous ne pouvons, dans l'état actuel de nos connaissances, y apporter aucun élément qui viendrait la consolider.

Ainsi, la thrombopénie fréquente observée au cours des fièvres typhoïdes hémorragiques peut être expliquée par différents mécanismes. Pour notre part, nous pensons qu'il s'agit d'une action directe de la toxine tyhique au niveau de la moelle osseuse. Mais quelle que soit l'hypothèse définitivement admise, il nous paraît important d'insister sur la fréquence de cette thrombopénie qui peut, à elle seule, souvent expliquer le processus hémorragique.

L'atteinte plasmatique se traduit essentiellement par la fibrinogénopénie. Celle-ci, quoique moins fréquemment observée que la thrombopénie, nous semble avoir, lorsqu'elle existe, une part importante dans le déterminisme des fièvres typhoïdes hémorragiques. Certes, cette fibrinogénopénie était modérée, entre 1 et 2 g, 18 fois sur 63. Elle ne peut donc, à elle seule, expliquer le syndrome hémorragique. Mais, lors de notre étude biologique, nous avons constaté qu'elle était presque toujours associée à la thrombopénie. On conçoit donc qu'elle favorise les hémorragies chez des sujets déjà prédisposés par la thrombopénie.

Pour expliquer cette fibrinogénopénie, on peut invoquer différents mécanismes :

— on peut tout d'abord arguer d'un déficit passager de la fonction cellulaire hépatique. Le fibrinogène est en effet synthétisé par la cellule hépatique, et il est possible que la fibrinogénopénie observée entre dans le cadre des manifestations du « foie typhique » des auteurs lyonnais (30-32-64).

— on peut ensuite penser que cette fibrinogénopénie n'est que le reflet du catabolisme protidique

intense qui est classique au cours de la fièvre typhoïde (32-58). Certes, nous avons constaté une hypoprotidémie chez de nombreux malades, mais il nous semble que la fibrinogénopénie est relativement plus importante que cette hypoprotidémie.

— on peut enfin admettre que la fibrinogénopénie est due à une destruction rapide du fibrinogène. Cette destruction peut en effet se produire soit par coagulation intravasculaire, soit par fibrinolyse. Il nous semble que c'est cette hypothèse d'une fibrinolyse qui doit être retenue :

D'abord pour des motifs théoriques : on insiste en effet actuellement sur la possibilité de mécanismes fibrinolytiques subaigüs observés au cours des maladies infectieuses (97).

Ensuite pour des motifs pratiques : nous avons pu objectiver deux fois un aspect en diapason du thromboélastogramme dans nos observations, et nous avons également observé à 8 reprises un émiettement précoce du caillot. Certes, il faudrait objectiver cette fibrinolyse par l'étude de la lyse des euglobulines qui n'a malheureusement pu être pratiquée. Nous pensons que dans cette direction, nous pourrons poursuivre ultérieurement une recherche féconde.

Enfin, des motifs thérapeutiques nous poussent à admettre un mécanisme fibrinolytique pour expliquer cette fibrinogénopénie : 3 de nos malades traités par l'acide epsilon-amino-caproïque (capramol), ont vu leur taux de fibrinogène remonter rapidement.

Ainsi, la fibrinogénopénie que nous avons pu observer au cours des fièvres typhoïdes hémorragiques nous paraît jouer un rôle dans le mécanisme des phénomènes hémorragiques.

On peut chercher à l'expliquer soit par un déficit de synthèse, soit par un excès de lyse. Au demeurant, les deux mécanismes coexistent peut-être et il faut sans doute, avec J.P. Soulier (105), voir dans cette fibrinogénopénie « une destruction non compensée par un accroissement suffisant de synthèse ».

III. Notre interpretation

Elle sera plus nuancée que celle des auteurs classiques. Elle veut d'ailleurs se baser sur une image dynamique de l'hémostase, telle que nous la propose Copley (33-34-110). La paroi du vaisseau ne doit plus être considérée comme formée uniquement par l'endothélium vasculaire, mais comme un ensemble composé de dehors en dedans par cet endothélium, par un «tapis» plaquettaire, et par des mailles de fibrine.

Si on admet cette théorie, on comprend que les hémorragies de la fièvre typhoïde, si elles peuvent être consécutives à une endothélite, peuvent tout aussi bien être liées à la thrombopénie ou à la fibrinogénopénie, qu'il existe, ou non, une vascularite associée.

Ainsi, à nos yeux, le bacille d'Eberth ou les bacilles paratyphiques A et B, intervenant par leur toxine, sont susceptibles de déclencher une vascularite, une thrombopénie, une fibrinogénopénie ou encore, une association de ces différents phénomènes, qui sera à l'origine du processus hémorragique. On voit donc que le mécanisme de ces hémorragies de la fièvre typhoïde est complexe, et que ceci imposera au clinicien une attitude thérapeutique tenant compte des différents facteurs pouvant intervenir dans leur déterminisme.

LA FREQUENCE DES FIEVRES TYPHOIDES HEMORRAGIQUES EN 1963 ET 1964

Au cours de notre étude étiologique, nous avons déjà insisté sur le fait que la fréquence des fièvres typhoïdes hémorragiques observées à Alger en 1963 et 1964 contrastait avec le petit nombre de formes identiques observées dans le monde au même moment. Il nous faut donc maintenant essayer d'expliquer cette fréquence insolite. On peut chercher une explication dans les facteurs épidémiologiques, dans les facteurs médicamenteux, et enfin, dans les facteurs nutritionnels. Nous allons envisager successivement chacune de ces explications possibles.

I. L'interpretation epidemiologique

Elle vient tout naturellement à l'esprit. Il est tentant et, il faut le dire, facile, d'incriminer le «génie épidémique» de la maladie. Il est de fait qu'en Algérie, les fièvres typhoïdes sont volontiers sévères. Il est également certain que l'on pourrait admettre l'existence en Algérie d'une souche de bacille d'Eberth à « tropisme sanguin ».

En fait, nous l'avons vu au cours de notre étude étiologique, rien actuellement ne nous permet d'affirmer ceci. Il y a là une voie qu'il nous faudra explorer, certes ; mais, nous abriter actuellement purement et simplement derrière cette interprétation, nous conduirait à refuser d'envisager d'autres interprétations tout aussi plausibles.

II. L'interpretation medicamenteuse

Elle peut être elle aussi envisagée.

On connait l'action nocive du chloramphénicol, puissant inhibiteur des synthèses protéïques, à l'é-

gard de l'hématopoïèse (29-48) et on peut se demander dans quelle mesure il n'est pas responsable de la thrombopénie.

Cette hypothèse peut être soutenue surtout, si l'on considère que 7 accidents hémorragiques sont apparus au cours du traitement par le chloramphénicol.

Cependant il faut reconnaitre que 78 malades présentaient un syndrome hémorragique avec thrombopénie avant tout traitement, et que la thrombopénie au cours de la fièvre typhoïde a été observée avant l'avènement de l'antibiothérapie (7-24).

D'autre part, le chloramphénicol n'a que très rarement déclenché d'accidents hématologiques au cours des fièvres typhoïdes observées en France et en Europe (54).

Il ne nous semble donc pas possible de retenir l'action unique du chloramphénicol dans le déterminisme des accidents hémorragiques de la fièvre typhoïde. Par contre, on peut se demander dans quelle mesure cet antibiotique n'intervient pas pour révéler ou aggraver un syndrome hémorragique évoluant sur un terrain prédisposé.

III. L'interpretation nutritionnelle.

Elle nous parait en effet être la plus vraisemblable. La notion de terrain est capitale dans l'explication de la fréquence de ces fièvres typhoïdes hémorragiques.

Certes, cette interprétation ne peut pas toujours être invoquée, dans la mesure où nous avons observé certaines typhoïdes hémorragiques chez des sujets en excellent état général.

Mais la plupart de nos malades étaient des dénutris, souvent originaires de régions économiquement pauvres. Bien que nous n'ayons pratiqué chez eux aucun dosage vitaminique, il est vraisemblable que ces sujets étaient polycarencés.

On connait l'importance des facteurs vitaminiques dans l'hématopoïèse. On sait en particulier le rôle des vitamines du groupe B. L'action de l'acide folique (ou acide ptéroïl-glutamique) et les manifestations hématologiques de sa carence ont en particulier été bien mis en évidence par Portier et l'Ecole Algéroise (53-79-80). Nous ne pouvons évidemment affirmer de façon formelle l'origine carencielle des manifestations hémorragiques de la fièvre typhoïde. Mais nous pensons qu'il est important d'en tenir largement compte, d'autant que le facteur nutritionnel a été maintes fois invoqué, tant dans le déterminisme des maladies infectieuses que de certains purpuras.

Les dosages vitaminiques, la recherche de l'acide formimino-glutamique dans les urines des malades porteurs d'une fièvre typhoïde hémorragique pourraient confirmer une telle interprétation.

Au total, la fréquence des fièvres typhoïdes hémorragiques à Alger au cours des années 1963 et 1964, nous parait devoir être mise essentiellement sur le compte du facteur nutritionnel : sur un terrain dénutri et prédisposé, un germe peut-être plus virulent déclenche le syndrôme hémorragique. Celui-ci est parfois révélé et sans doute potentialisé par le chloramphénicol.

LA FIEVRE TYPHOIDE HEMORRAGIQUE ET LES SYNDROMES HEMORRAGIQUES DES MALADIES INFECTIEUSES

Les manifestations hémorragiques ne sont pas l'apanage de la fièvre typhoïde. On les observe en effet dans de nombreuses autres maladies infectieuses.

Ces manifestations hémorragiques peuvent s'observer dans trois contextes différents :

— tantôt, elles sont au premier plan de la symptomatologie. Tel est le cas de certains purpuras infectieux.

— tantôt, elles s'accompagnent d'une défaillance globale des différentes fonctions de l'organisme On parle alors de « syndrome malin ».

— tantôt, enfin, elles s'observent dans le cadre d'un choc endotoxinique.

Nous avons tenu à préciser la place des fièvres typhoïdes hémorragiques vis à vis de ces différents tableaux cliniques.

I. *Fievre typhoide hemorragique et purpuras infectieux.*

Tout agent pathogène est susceptible de déterminer un purpura infectieux. Le plus classique, et souvent, le plus dramatique aussi, est le purpura méningococcique.

Le purpura typhique ne ressemble pourtant en rien au purpura méningococcique. Le purpura de la fièvre typhoïde s'observe surtout dans la région thoraco-abdominale, alors que le purpura méningococcique est généralisé au siège et aux membres.

Le purpura typhique est fait de pétéchies, alors que le purpura méningococcique est fait d'éléments irréguliers, d'aspect thrombotique, de coloration vineuse, et évoluant fréquemment vers l'escarre.

Enfin, le purpura typhique évolue dans un contexte parfois sévère, mais presque jamais dramatique, ce qui n'est pas le cas du purpura méningococcique.

On peut donc opposer presque point par point le purpura typhique au purpura méningococcique.

Par rapport aux autres purpuras infectieux, le purpura de la fièvre typhoïde nous a encore semblé s'individualiser par son aspect polymorphe, sa topographie particulière, et son syndrome biologique très évocateur.

C'est pourquoi, bien que le purpura de la fièvre typhoïde soit rangé dans le cadre des purpuras infectieux, il nous semble qu'il doive y occuper une place à part, du fait de ses particularités cliniques et biologiques.

II. Fièvre typhoïde hémorragique et syndrome malin.

Il est évidemment tentant de faire rentrer les fièvres typhoïdes hémorragiques dans le cadre du syndrome malin des maladies infectieuses.

Au demeurant, les arguments ne manquent pas pour interpréter dans ce cadre les manifestations hémorragiques de la fièvre typhoïde. Le syndrome malin des maladies infectieuses s'accompagne en effet toujours de manifestations hémorragiques parmi lesquelles le purpura et les hématémèses ont une place de choix.

D'autre part, il est certain que certains syndromes hémorragiques ont effectivement évolué, chez nos

malades, dans le cadre du syndrome malin, avec défaillance de toutes les grandes fonctions de l'organisme.

Cependant, dans la plupart des cas, nous avons observé ce syndrome hémorragique isolément. Il parait de ce fait difficile de voir dans toute hémorragie de la fièvre typhoïde une manifestation du syndrome malin.

Sur un plan purement spéculatif, il nous semble possible de distinguer les formes hémorragiques pures des formes hémorragiques entrant dans le cadre du syndrome malin.

III. Fievre typhoide hemorragique et phenomene de sanarelli-shwartzmann.

Depuis les travaux de Sanarelli en 1916 et de Shwartzmann en 1928, on connait l'action nocive des endotoxines injectées à des animaux sensibilisés préalablement (44).

Récemment, May (72) a interprété le purpura fulminans de Hénoch comme une manifestation d'un choc endotoxinique. On a également rapporté, il y a peu de temps, l'observation d'un choc endotoxinique survenant à la suite d'une injection de rappel D.T.T.A.B. (17).

Il est donc légitime de s'interroger sur les rapports entre le purpura de la fièvre typhoïde et le choc endotoxinique, d'autant que le bacille d'Eberth est un germe gram négatif, précisément actif par son endotoxine.

On peut cependant arguer que les fièvres typhoïdes hémorragiques ne se présentent pas, sur le plan clinique, comme un choc endotoxinique. De plus, les corticoïdes et la noradrénaline, toujours selon May, aggraveraient les manifestations du choc en-

dotoxinique. Or, chez nos malades, pourtant traités par la cortisone, et par la noradrénaline en cas de collapsus, nous n'avons jamais observé de tels effets.

Dans l'état actuel de nos connaissances, il ne nous semble pas que l'on puisse rapprocher ces deux phénomènes.

Au terme de notre étude pathogénique, il nous parait important de souligner les mécanismes multiples qui interviennent dans la genèse des fièvres typhoïdes hémorragiques.

Il nous semble également capital d'insister sur la notion de terrain sur lequel évolue la maladie, les phénomènes hémorragiques pouvant survenir sur ce terrain prédisposé du fait de l'action d'un germe particulièrement virulent, action peut-être parfois potentialisée par l'antibiothérapie.

Enfin, il nous faut souligner la place particulière qu'occupent les manifestations hémorragiques de la fièvre typhoïde dans la nosologie du syndrôme hémorragique des maladies infectieuses.

TRAITEMENT

Après notre étude pathogénique, il nous parait nécessaire de terminer notre travail par l'étude des différentes thérapeutiques qui peuvent être proposées au cours des fièvres typhoïdes hémorragiques.

Il n'entre certes pas dans notre propos d'envisager le traitement des fièvres typhoïdes, qui est actuellement bien codifié, aussi bien en ce qui concerne la fièvre typhoïde banale que les formes compliquées (54). Mais nous voulons simplement considérer les problèmes thérapeutiques posés par la constatation d'un syndrôme hémorragique, de discuter de l'utilisation de certaines médications, et de proposer quelques indications de traitement en fonction des différentes éventualités cliniques et biologiques qui peuvent se présenter.

LES ARMES THERAPEUTIQUES

Certaines médications sont utilisées au cours de toute fièvre typhoïde. Nous ne ferons que les rappeler brièvement. D'autres, au contraire, sont particulières aux fièvres typhoïdes hémorragiques. Ce sont sur ces médications que nous insisterons davantage.

I. La chloromycetine.

Elle reste l'arme majeure de toute fièvre typhoïde, hémorragique ou non. Nous avons vu, au cours de notre étude pathogénique, que l'on pouvait discuter

le rôle du chloramphénicol dans l'apparition d'une thrombopénie survenant au cours du traitement. On peut d'ailleurs se demander si cette action est due à l'antibiotique lui même, ou est un accident consécutif à la lyse microbienne trop rapide.

Quoiqu'il en soit, nous ne nous sommes pas jugé autorisé à interrompre la thérapeutique par le chloramphénicol. Cette arme thérapeutique est trop précieuse à nos yeux pour que nous envisagions de nous en passer, tout en étant conscient de la potentialité de la drogue à aggraver un syndrome hémorragique déjà révélé. Il nous a semblé par contre indispensable de manier cet antibiotique avec les précautions d'usage, c'est-à-dire en proscrivant les doses de charge et en utilisant au début du traitement des doses de 1 gramme par 24 heures chez l'adulte, et de 5 cg par kilo de poids chez l'enfant, des doses plus fortes étant susceptibles de créer une lyse bactérienne venant aggraver le syndrome hémorragique.

II. Les derives recents du chloramphenicol

Ils n'ont été que très rarement utilisés chez nos malades. Nous ne pouvons donc pas nous prononcer sur leur efficacité et leurs inconvénients au cours du traitement des fièvres typhoïdes hémorragiques. Au demeurant, nombreux sont les thérapeutes qui, tout en reconnaissant l'activité de ces nouvelles drogues sur la fièvre typhoïde, jugent qu'il est prématuré de tirer des conclusions sur des accidents survenant au décours du traitement, et en particulier, sur une action toxique à l'égard de la moelle osseuse (54).

III. La corticotherapie

Elle nous est apparue comme une arme d'une

efficacité remarquable, lorsque nous l'avons utilisée, associée au chloramphénicol.

L'action efficiente de la delta-cortisone au cours de la fièvre typhoïde n'est plus à vanter. On ne discute pas non plus, à la suite des travaux de J. Bernard (19), l'emploi de cette médication au cours des purpuras thrombocytopéniques. On sait en effet, que cette médication a une action certaine sur la paroi vasculaire et une action probable sur la moelle osseuse, en favorisant la maturation des lignées. C'est la raison pour laquelle nous l'avons largement employée au cours de nos fièvres typhoïdes hémorragiques thrombocytopéniques.

Une difficulté du traitement par la delta-cortisone est peut-être l'hémorragie intestinale. On connaît, en effet, l'action protéolytique des dérivés cortisoniques à l'égard du tractus digestif. Pourtant, nous estimons que cette contre-indication n'est que relative. Le mécanisme de l'hémorragie intestinale typhique est différent du mécanisme des perforations intestinales au cours des traitements cortisoniques. Notre abstention de toute corticothérapie au cours d'une hémorragie intestinale typhique ou d'un moelena nous a été dictée par des considérations de prudence peut-être excessives.

Par contre, nous avons pu noter que lorsque nous avons utilisé d'emblée les dérivés cortisoniques, nous n'avons enregistré une hémorragie intestinale que dans 2 cas.

La corticothérapie a été utilisée la plupart du temps sous forme de delta-cortisone, dont l'action nous paraît remarquable. Les doses employées étaient de 30 à 40 mg par 24 heures chez l'adulte, et de 1 à 2 mg par kilo de poids chez l'enfant.

Dans les cas où la voie orale était impossible, nous avons pratiqué cette corticothérapie par voie

intraveineuse, sous forme d'hémisuccinate d'hydrocortisone. Mais, en général, cette thérapeutique nous a donné des résultats moins satisfaisants que la delta-cortisone. Il nous paraît prématuré d'expliquer cette différence d'efficacité.

IV. Les medications anti-hemorragiques

Celles que nous avons utilisées visaient soit à restaurer la masse sanguine, soit à renforcer le tonus vasculaire, soit à pallier à la thrombocytopénie, soit enfin, à nous opposer à la fibrinolyse.

Les transfusions sanguines sont toujours d'un grand secours lors des syndromes hémorragiques sévères. La transfusion de sang frais isogroupe trouve son indication lors des hémorragies intestinales, d'abord parce qu'elle a une action hémostatique, enfin parce qu'elle restaure la masse sanguine en cas de perte importante.

La transfusion de plaquettes n'a été que rarement utilisée. Ce n'est en effet qu'à 3 reprises que nous y avons eu recours. On sait en effet qu'il s'agit d'une arme thérapeutique de maniement difficile, divers accidents ayant été signalés après l'administration de plaquettes (71).

Cependant, dans les cas où nous y avons eu recours, nous avons eu l'impression que cette thérapeutique nous aidait à passer un cap difficile.

Les facteurs agissant sur le tonus vasculaire ont été systématiquement prescrits chez nos malades.

La vitaminothérapie C et PP ne peut en effet qu'être bénéfique chez des malades polycarencés.

Les antifibrinolytiques enfin n'ont été utilisés que chez trois de nos malades. Encore faut-il préciser que l'un d'entre eux a bénéficié de cette thé-

rapeutique en 1965 et que, de ce fait, il ne figure pas dans notre statistique.

Nous ne pouvons évidemment tirer de conclusions absolues en raison de ce très petit nombre de cas où les antifibrinolytiques ont été utilisés. Nous avons employé l'acide epsilon-amino-caproïque, à des doses de 10 à 15 grammes par 24 heures, d'abord par voie intraveineuse, puis en prenant le relai du traitement per os.

Dans les 3 cas nous avons assisté à un arrêt momentané du syndrome hémorragique, et surtout une remontée du taux de fibrinogène à la normale en 3 à 6 jours.

L'acide epsilon-amino-caproïque paraît donc pouvoir être une arme efficace au cours du traitement des fièvres typhoïdes hémorragiques. On peut au demeurant se demander si les indications de cette drogue ne pourraient pas être encore étendues. Cattan (27) en effet, souligne son efficacité au cours des thrombopénies.

On sait pourtant que l'utilisation de l'acide epsilon-amino-caproïque n'est pas totalement dépourvue de dangers (61). Nous l'avons pour notre part utilisé après vérification de l'intégrité des fonctions rénales. Mais nous avons encore trop peu d'expérience dans ce domaine pour juger des dangers réels de cette médication.

Ainsi, nous avons pu au cours de nos diverses observations, apprécier l'efficacité des différentes thérapeutiques dont nous disposons pour le traitement des fièvres typhoïdes hémorragiques. Certes, nous n'avons pas utilisé d'emblée ces médications dans la mesure où elles ne se sont imposées à nous que progressivement. Mais nous sommes à présent à même de proposer un schéma d'indications thérapeutiques.

LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Certaines indications thérapeutiques sont propres à toute fièvre typhoïde hémorragique. D'autres au contraire seront posées en fonction de la gravité de la maladie, ou des lésions biologiques particulières.

I. Dans toute fievre typhoide hemorragique,

Certaines indications sont de règle :

— le chloramphénicol sera administré systématiquement en proscrivant les doses de charge.

— les facteurs vitaminiques renforçant le tonus vasculaire seront systématiquement administrés.

— les activateurs classiques de la coagulation, c'est-à-dire les ions calcium et la vitamine K, seront prescrits, bien que leur efficacité soit très discutable.

II. Certaines indications sont particulieres

Elles tiennent d'une part, à la gravité de la maladie, d'autre part, aux données biologiques.

Dans toute fièvre typhoïde hémorragique sévère on prescrira la corticothérapie, sauf peut-être en cas d'hémorragie intestinale. On surveillera également la numération sanguine pour prescrire une transfusion en cas d'anémie, ou en cas d'hémorragie viscérale.

Dans les formes thrombopéniques sévères, outre la corticothérapie, on peut avoir recours aux transfusions de sang frais et, éventuellement, de plaquettes.

Dans les formes fibrinogénopéniques, ou dans les formes s'accompagnant d'un émiettement pré-

coce du caillot, ou d'une image en diapason du thromboélastogramme, on peut prescrire l'acide epsilon-amino-caproïque, sous réserve de l'intégrité rénale.

Ces considérations thérapeutiques nous ont permis de dégager un schéma de traitement des fièvres typhoïdes hémorragiques. Nous devrons dans les mois à venir, vérifier l'efficacité des thérapeutiques antifibrinolytiques qui nous paraissent constituer, dans le traitement des fièvres typhoïdes hémorragiques, une médication intéressante.

CONCLUSIONS

Au terme de l'étude de 97 cas de fièvre typhoïde hémorragique, nous pensons pouvoir tirer les conclusions suivantes :

Les fièvres typhoïdes hémorragiques observées à Alger au cours des années 1963 et 1964, se caractérisent bien plus par le purpura cutanéo-muqueux que par les hémorragies viscérales, beaucoup moins fréquentes. Selon l'intensité des manifestations hémorragiques, on peut distinguer des formes majeures, des formes mineures et des formes minimes.

Les perturbations de l'hémostase et de la coagulation sont très souvent observées. En particulier, la thrombopénie est un élément sinon constant, du moins très fréquent. Elle semble avoir, lorsqu'elle est retrouvée, un rôle capital dans le déterminisme du syndrome hémorragique. La fibrinogénopénie qui lui est parfois associée, constitue sans nul doute un facteur largement favorisant dans la survenue de ces hémorragies.

Devant la fréquence et l'importance de ces deux déficits, on est en droit de s'interroger sur le rôle si souvent invoqué, de la vascularite. Rien ne nous permet d'écarter cette interprétation classique, mais nous espérons pouvoir, dans les années à venir, infirmer ou confirmer cette vascularite par

l'étude de la biopsie cutanée lors du purpura typhique.

La recrudescence soudaine des formes hémorragiques de la fièvre typhoïde reste à expliquer. Nous pensons que le terrain malnutri et polycarencé sur lequel évoluait la maladie, est le principal responsable de l'explosion brutale de ces formes. Si le rôle d'un germe particulièrement virulent peut être envisagé, mais reste à mettre en évidence ; il n'est pas douteux que dans certains cas, le chloramphénicol intervienne comme un agent révélateur. Son action n'est cependant pas suffisante, à elle seule, pour qu'elle puisse permettre d'expliquer les hémorragies.

Le traitement de ces formes hémorragiques doit faire appel, outre les médications classiques de la dothiénentérie, aux transfusions de sang et parfois de plaquettes, à la delta-cortisone, et aux antifibrinolytiques.

Au total, cette étude se termine bien plus par une série de questions que par des réponses précises. L'origine exacte de la thrombopénie, la place de la vascularite dans le déterminisme du syndrome hémorragique, le rôle d'un germe particulièrement virulent, restent autant de points d'interrogation. Nous espérons pouvoir, dans les années à venir, poursuivre cette étude en comblant les lacunes et en tirant la leçon des critiques qui nous seront adressées.

APPENDICE

Résumé des 97 observations

Observation n°	— 1 —	— 2 —	— 3 —	— 4 —
Nom :	ABD... Lakdar	ABD... Messaouda	ABO... Kheira	AK... Ahmed
Age :	30 ans	36 ans	11 ans	7 ans
Origine :	Médéa	Tablat	Alger	Azazga
Début :	15 jours	40 jours	8 jours	30 jours
Diagnostic clinique :	Rate Taches rosées	Rate Taches rosées	Rate	Rate
Diagnostic biologique :	TH 1/800	TO TH 1/800	TO 1/200	TO TH 1/800
Signes hémorragiques :	Purpura pétéchial thoraco-abdominal de moyenne abondance	Hémorragies intestinales	Epistaxis	Purpura pétéchial de moyenne abondance thoraco-abdominal
	FORME MINEURE	FORME MAJEURE	FORME MINIME	FORME MINEURE
Lacet :				
T.S. :				
Plaquettes :	284.000	140.000	90.000	22.000
R. Caillot :			+ +	
Fibrinogène :	3,25 g/l.	3,12 g/l.		
Emiettement :			+ +	
T.E.G. : a.m.			50	
r + k			8	
Traitement :	Disparition du purpura en 6 jours	Répétition des hémorragies	Bonne	Régression du purpura n 7 jours
Evolution :	C.A.P.	Thiophénicol Colimycine Cortine	C.A.P.	C.A.P.

Age : Origine : Début :	14 ans Médéa 5 jours	6 ans Aumale 2 jours	8 ans Ménerville ?	29 ans Alger 15 jours
Diagnostic clinique :	Rate Taches roseés	Rate Taches roseés	Rate	Rate
Diagnostic biologique :	TO 1/800	TH 1/800	TO-TH 1/800	BH 1/800
Signes hémorragiques :	Lèvres hémorragiques	« Bouche hémorragique »	Lèvres hémorragiques Epistaxis	Gingivorragies Hématémèse
	FORME MINIME	FORME MINEURE	FORME MINEURE	FORME MAJEURE
Lacet : T.S. : Plaquettes : R. Caillot : Fibrinogène : Emiettement : T.E.G. : a.m. r + k			28.000 + + + 1 g./l. + 19 Immesurable	Moelle osseuse : Nombreux mégacaryocytes non plaquettogènes
Evolution :	Amélioration rapide	Disparition en 5 jours	Récidive des épistaxis Lente remontée du taux de plaquettes et du fibrinogène	Disparition des gingivorragies en 3 jours
Traitement :	C.A.P.	C.A.P.	C.A.P. Cortancyl	C.A.P.

Observation n°	— 9 —	— 10 —	— 11 —	— 12 —
Nom :	AT... Mohamed	ATT... Nacéra	BEL... Ouahiba	BEL... Nora
Age :	7 ans	5 ans	7 ans	7 ans
Origine :	Alger	Alger	Alger	Alger
Début :	?	8 jours	La veille	10 jours
Diagnostic clinique:	Rate Taches rosées Eberth	Rate Taches rosées Eberth	Rate	Rate Eberth
Diagnostic biologique :	TO-TH 1/800	TO-TH 1/800	TO-TH 1/200	TO-TH 1/400
Signes hémorragiques :	Exploration systématique de l'hémostase Pas de syndrome hémorragique	Epistaxis FORME MINIME	Purpura thoraco-abdominal « nappes » ecchymotiques FORME MAJEURE MALIGNE	Purpura thoraco-abdominal Hématomes aux points d'injections FORME MAJEURE
Lacet :				Négatif
T.S. :				15'
Plaquettes :	32.000	160.000		7.000
R. Caillot :	+			Irrétractile
Fibrinogène :	2,50 g/l.	2,21 g/l.		1,30 g/l.
Emiettement :	+			+ + +
T.E.G. : a.m.	24			20
r + k	63			Immesurable
Evolution :	Bonne	Aucun incident	Décédée en 36 heures	Rechute au 25ème jour avec nouveau purpura et nouvelle thrombopénie à 7.500 Le taux de fibrinogène remonté sous capramol, reste à 3,30 g/l.
Traitement :	Thiophénicol	C.A.P.	C.A.P. Hémisuccinate d'hydrocortisone	C.A.P. Cortancyl Transfusions

Observation n°	— 13 —	14 —	— 15 —	— 16 —
Nom :	BENAB... Nacéra	BEN A... Nadjia	BEN AL... Ahmed	BEN... Lydia
Age :	16 ans	7 ans	9 ans	18 ans
Origine :	Alger	Alger	Mostaganem	Aumale
Début :	?	7 jours	2 mois	5 jours
Diagnostic clinique :	Rate Taches rosées Eberth	Rate Eberth		Rate
Diagnostic biologique :	TO 1/800	TO TH 1/800	BH 1/800	AH 1/800
Signes hémorragiques :	Pétéchies thoraco-abdominales apparues sous traitement au C.A.P.	Epistaxis	Purpura ecchymotique thoraco-abdominal, en «nappe» apparu après traitement.	Purpura thoraco abdominal, pétéchial de moyenne abondance. Lévres hémorragiques
	FORME MINEURE	FORME MINIME	FORME MAJEURE	FORME MINEURE
Lacet :				
T.S. :				
Plaquettes :	60.000	240.000	48.000	132.000
R. Caillot :	+ +	+ + +	+	
Fibrinogène :	2,60 g./1	4,80 g/1	3,9 g/1	2,86 g/1
Emiettement :	0	+ +		
T.E.G. : a.m.	48	71	71	
r + k	12	16	8	
Evolution :	Passage du traitement au Solnicol. Disparition des pétéchies en 1 semaine.	Satisfaisante	Régression du purpura en 10 jours.	Régression des pétéchies en 8 jours.
Traitement :	C.A.P. puis Solnicol Cortancyl.	C.A.P.	C.A.P. Cortancyl	C.A.P. Cortancyl

Observation n°	— 17 —	— 18 —	— 19 —	— 20 —
Nom :	BENK... Bahia	BENT... Ouardia	BER... Zohra	BENY... Abbas
Age :	20 ans	17 ans	16 ans	30 ans
Origine :	Médéa	Alger	Bérard	Médéa
Début :	8 jour	15 jours	5 jours	15 jours
Diagnostic clinique :	Rate Taches rosées	Rate Taches rosées	Rate Taches rosées	Rate Taches rosées
Diagnostic biologique :	Eberth TO 1/200	Eberth TO TH 1/800	TO AH 1/800	Eberth TO TH 1/800
Signes hémorragiques :	Hémorragies intestinales à répétition.	Purpura thoraco-abdominal apparaissant au cours du traitement (CAP) Moelena.	Epistaxis	Epistaxis Hématomes aux points d'injection.
	FORME MAJEURE	FORME MAJEURE	FORME MINIME	FORME MINEURE
Lacet :				5'30
T.S. :				
Plaquettes :	38.000	30.000	148.000	33.000
R. Caillot :				
Fibrinogène :	3,38 g/1		4,94 g/1	6,50 g/1
Emiettement :			76	
T.E.G. : a.m.			15	
r + k				
Evolution :	Répétition des hémorragies pendant 5 jours Pas de signes d'anémie sévère.	Régression du purpura en 7 jours. Pas de répétition du moelena.	Répétition des épistaxis trois jours.	Bonne.
Traitement :	C.A.P.	C.A.P. Cortancyl.	C.A.P.	C.A.P.

Observation n°	— 21 —	— 22 —	— 23 —	— 24 —
Nom :	BENY... Mouloud	BOUA... Mustapha	BOUB... Mustapha	BOUD... Rabah
Age :	33 ans	14 ans	9 ans	
Origine :	Médéa	Sétif	Alger	Fondouk
Début :	20 jours	?	15 jours	15 jours
Diagnostic clinique :	Rate Taches rosées Eberth	Rate Eberth	Rate	Rate
Diagnostic biologique :	TO 1/400	TO 1/800	TO 1/800	TO 1/400
Signes hémorragiques :	Epistaxis	Purpura pétéchial en collier, de moyenne abondance. Bouche Hémorragique.	Epistaxis	Purpura pétéchial généralisé. Epistaxis Moelena.
	FORME MINIME	FORME MINEURE	FORME MINIME	FORME MAJEURE
Lacet :	3'35	Lacet négatif		Lacet positif
T.S. :	74.000		240.000	110.000
Plaquettes :				+
R. Caillot :	2,64 g/1		6,50 g/1	5,50 g/1
Fibrinogène :				+
Emiettement :				69
T.E.G. : a.m.				19
r + k				
Evolution :	Bonne.	Disparition du syndrome hémorragique en 8 jours.	Répétition des épistaxis	Régression du purpura en 6 jours. Le moelena est apparu sous traitement au C.-A.P.
Traitement :	C.A.P. Cortancyl.	C.A.P.	C.A.P.	C.A.P. Cortancyl.

Observation n°	— 25 —	— 26 —	— 27 —	— 28 —
Nom :	BOUDJ... Saïd	BOUD... Fatma	BOUM... Kouider	BOUZ... Ali
Age :			19 ans	16 ans
Origine :	Alger	Zéralda	Fondouk	Maison-Carrée
Début :	15 jours	25 jours	?	10 jours
Diagnostic clinique :	Rate Taches rosées	Rate Taches rosées	Rate	Rate Taches rosées
Diagnostic biologique :	Para A	TO TH 1/800	TO TH 1/800	Eberth
Signes hémorragiques :	Epistaxis Hémorragies intestina-	Exploration systématique de l'hémostase. Pas de syndrome hémorragique.	Purpura pétéchiel thoracique. Bouche hémorragique. Hémorragie intestinale.	Hématomes aux points d'injection.
	FORME MAJEURE		FORME MAJEUR MALIGNE	FORME MINEURE
Lacet :	Lacet négatif			Lacet négatif
T.S. :	72.000	72.000		
Plaquettes :	+ +	+ +	79.000	62.000
R. Caillot :	2,60 g/1	6,50 g/1		1 30 g/1
Fibrinogène :	+ +	+		
Emiettement :	39	74		
T.E.G. : a.m.	21	25		
r + k	(Image en diapason)			
Evolution :	Persistance des hémorragies. Chute du fibrinogéne à 1,30 g/1, avec remontée simultanée des plaquettes à 138.000.	Bonne.	Décédé au 8me jour dans un tableau de syndrome malin.	Rechute de la typhoïde et apparition d'un purpura généralisé, les tests de l'hémostase étant normaux.
Traitement :	C.A.P. Cortancyl. Capramol	C.A.P.	C.A.P. Hydrocortisone Sang.	C.A.P. Cortancyl.

Nom : Age : Origine : Début :	BRA... Mohamed 19 ans Boufarik 10 jours	BRA Djamal 7 ans Birmandreïs 3 jours	CHE... Slimani 16 ans Bouïra 16 jours	CHEN... Ferhat 43 ans Fedj-M'Zala 20 jours
Diagnostic clinique:	Rate Taches rosées	Rate Taches rosées	Rate Taches rosées	Rate
Diagnostic biologique :	TO TH 1/800	TO 1/200	TO TH 1/400	TO 1/800
Signes hémorragiques :	Purpura pétéchial généralisé. Bouche hémorragique. FORME MAJEURE	Exploration systématique de l'hémostase. Pas de syndrome hémorragique.	Exploration systématique de l'hémostase. Pas de syndrome hémorragique.	Exploration systématique de l'hémostase. Pas de syndrome hémorragique.
Lacet : T.S. : Plaquettes : R. Caillot : Fibrinogène : Emiettement : T.E.G. : a.m. r + k	60.000	360.000 + + + 4,55 g/1 + +	24.000 2,60 g/1	149.000 Ponction sternale : Diminution du nombre des mégacariocytes.
Evolution :	Aggravation temporaire du purpura au cours du traitement au C.A.P. Amélioration sous cortancyl.	Bonne.	Bonne.	Bonne
Traitement :	C.A.P. Cortancyl.	C.A.P.	C.A.P.	C.A.P. Cortancyl.

Observation n°	— 33 —	— 34 —	— 35 —	— 36 —
Nom :	CHER... Mohamed	CHEN... Amar	CHOU... Yamina	DAH... Mohand
Age :	8ans	38 ans	11 ans	7 ans
Origine :	Alger	Aumale	Douéra	Bouïra
Début :	?	20 jours	21 jours	?
Diagnostic clinique :	Rate Taches rosées	Rate	Rate	Rate
Diagnostic biologique :	TO 1/800	TO 1/800	TO TH 1/800	TO 1/800
Signes hémorragiques :	Exploration systématique de l'hémostase. Pas de syndrome hémorragique.	Pétéchies généralisées. Epistaxis. FORME MAJEURE	Purpura pétéchial au tronc et aux membres. Moelena. Gingivorragies. FORME MAJEURE	Purpura pétéchial prédominant au tronc. FORME MAJEURE
Lacet :			14'	
T.S. :				
Plaquettes :	170.000	22.000	40.000	56.000
R. Caillot :				
Fibrinogène :	4,55 g/1	1,80 g/1		1,38 g/1
Emiettement :				0
T.E.G. : a.m.	63	40		50
r + k	15	17		20
Evolution :	Bonne	Collapsus au 5me jour d'hospitalisation Régression du purpura en 5 jours.	Nouvelle poussée purpurique au 27me jour d'hospitalisation avec thrombopénie à 44.000.	Disparition du purpura en 10 jour.
Traitement :	C.A.P. Cortancyl.	C.A.P. Cortancyl.	C.A.P. Cortancyl.	C.A.P. Cortine

Observation n°				
Nom : Age : Origine : Début :	DAU... Fatma 16 ans Alger 7 jours	DOU... Zaiah 15 ans Alger ?	FACM... Mohamed 18 ans Fondouk 8 jours	FAR... Fettouma 10 ans Alger 4 jours
Diagnostic clinique:		Rate	Rate Taches rosées	
Diagnostic biologique :	Eberth TO TH 1/400	Para A	Eberth TH 1/200	AH 1/400
Signes hémorragiques :	Bouche hémorragique. FORME MINEURE	Ecchymoses thoraciques. FORME MINEURE	Purpura pétéchial de petite abondance. Hématomes aux points d'injection. FORME MINEURE	Epistaxis Lèvres hémorragiques. Hématurie microscopique. FORME MINEURE
Lacet : T.S. : Plaquettes : R. Caillot : Fibrinogène : Emiettement : T.E.G. : a.m. r + k	38.000 3 12 g/l	160.000	Lacet négatif 89.000 3,25 g/l	
Evolution :	Bonne	Bonne	Régression du purpura en 4 jours.	Bonne
Traitement :	C.A.P. Colimycime	C.A.P.	C.A.P.	C.A.P.

Observation n°	— 41 —	— 42 —	— 43	— 44 —
Nom :	FEL... Moural	FEL... Fatma	FEC... Zohra	FETH... Benaïssa
Age :	11 ans	31 ans	8 ans	38 ans
Origine :	Maison-Carrée	Port-Gueydon	Rivet	Médéa
Début :	15 jours	?	?	?
Diagnostic clinique :	Rate Taches rosées Eberth	Rate Taches rosées	Eberth	Rate Taches rosées
Diagnostic biologique :	TO 1/400	TO 1/800	TO TH 1/800	TO TH 1/800
Signes hémorragiques :	Purpura pétéchial de petite abondance. FORME MINIME	Purpura pétéchial thoraco-abdominal de moyenne abondance. Bouche hémorragique. FORME MINEURE	Quelques pétéchies péri-sternales. FORME MINIME	Quelques pétéchies disséminées. Hématomes aux points d'injections. FORME MINIME
Lacet :	Lacet négatif	Lacet négatif		
T.S. :				0
Plaquettes :	189.000	45.000	44.000	
R. Caillot :		0		
Fibrinogène :		4,03 g/1		3,56 g/1
Emiettement :		0		0
T.E.G. : a.m.	4,80 g/1	50		51
r + k		21		16
Evolution :	Bonne	Régression du purpura en 10 jours.	Régression du purpura en 3 jours.	Régression du purpura en 5 jours.
Traitement :	C.A.P. Cortancyl	C.A.P. Cortancyl	C.A.P.	C.A.P.

Nom :	GUE... Said	GUER... Sahmane	GUET... Zohra	GOUM... Ahmed
Age :	9 ans	37 ans	36 ans	7 ans
Origine :	Alger	Médéa	Maison-Carrée	Alger
Début :	6 jours	10 jours	?	10 jours
Diagnostic clinique:	Rate Eberth	Rate	Rate	Rate Taches rosées
Diagnostic biologique :	TO TH 1/800	TO TH 1/400	Eberth TO 1/800	TO 1/800
Signes hémorragiques :	Exploration systématique de l'hémostase. Pas de syndrome hémorragique.	Epistaxis. Crachats hémoptoïques.	Métrorragies répétées	Epistaxis
		FORME MINEURE	FORME MAJEURE	FORME MINIME
Lacet :				
T.S. :				
Plaquettes :	140.000		61.000	81.000
R. Caillot :	8			
Fibrinogène :	4,25 g/1			2,60 g/1
Emiettement :	++			
T.E.G. : a.m.	49			
r + k	26			
Evolution :			Bonne	Bonne
Traitement :	C.A.P.	C.A.P.	C.A.P.	C.A.P.

Observation n°	— 49 —	— 50 —	— 51 —	— 52 —
Nom :	HAD... Bahia	HAL... Meriem	HAM... Rebia	HAM... Abdallah
Age :	6 ans	5 ans	20 ans	12 ans
Origine :	Tablat	Fondouk	Djelfa	Alger
Début :	10 jours	9 jours	4 jours	
Diagnostic clinique :	Rate	Rate	Rate Taches rosées	Rate Taches rosées
Diagnostic biologique :	Eberth TO TH 1/800	TO 1/100	TO 1/800	TO TH 1/400
Signes hémorragiques :	Purpura pétéchial généralisé. Bouche hémorragique. Hématéméses Moelena FORME MAJEURE	Purpura pétéchial thoraco-abdominal. Bouche hémorragique. FORME MAJEURE	Ecchymoses abdominales. Métrorragies FORME MAJEURE	Purpura pétéchial de moyenne Abondance généralisé Hématomes aux points d'injections. FORME MINEURE
Lacet :				Lacet négatif
T.S. :				43.000
Plaquettes :	9.000	44.000		5 g/1
R. Caillot :	Irrétractile	Irrétractile		53
Fibrinogène :	1,92 g/1	1,56 g/1		25
Emiettement :	0	0		Moëlle osseuse : Nombreux mégaca riocytes non plaquettogènes
T.E.G. : a.m.	15	22		
r + k	Illimité	Illimité		
Evolution :	Très lente remontée des plaquettes et du fibrinogène.	Plusieurs poussées purpuriques.	Disparition des ecchymoses en 8 jours.	Bonne
Traitement :	C.A.P. Cortancyl Sang	C.A.P. Cortancyl	C.A.P.	C.A.P.

Observation n°	— 53 —	— 54	— 55 —	— 56 —
Nom : Age : Origine : Début :	HAM... Nacer 13 ans Koléa	HAN... Mohand 31 ans Alger	IFOU... Brahim 3 ans Zéralda	IFOU... Yacout 5 ans Zéralda
Diagnostic clinique:		Rate Taches rosées	Rate Taches rosées	Taches rosées
Diagnostic biologique :	TO TH 1/800	TO TH 1/800	TO TH 1/200	TO TH 1/100
Signes hémorragiques :	Quelques pétéchies thoraciques.	Epistaxis	Exploration systématique de l'hémostase. Pas de syndrome hémorragique.	Epistaxis Bouche hémorragique. Hémorragies intestinales.
	FORME MINIME	FORME MINIME		FORME MAJEURE
Lacet : T.S. : Plaquettes : R. Caillot : Fibrinogène : Emiettement : T.E.G. : a.m. r + k	44.000 2,08 g/1 33 37	228.000 5,5 g/1 74 17	32.500 1,40 g/1 8 Immesurable	32.000 1,50 g/1 30 42
Evolution :	Bonne	Bonne	Bonne Remontée du taux de plaquettes en 9 jours à 252.000.	Répétition des hémorragies.
Traitement :	C.A.P. Cortancyl	C.A.P. Cortancyl	C.A.P.	C.A.P. Cortancyl

Observation n°	— 57 —	— 58 —	— 59 —	— 60 —
Nom :	KAB... Hadda	KAD... Ali	KAD... Yacout	KAI... Belgaïd
Age :	41 ans	10 ans	11 ans	28 ans
Origine :	Tablat	Tablat	Tablat	Alger
Début :	?	8 jours	?	15 jours
Diagnostic clinique:	Rate	Rate	Rate Taches rosées Eberth	Rate Taches rosées Eberth
Diagnostic biologique :	TO 1/400	Eberth TO 1/400	TO 1/800	
Signes hémorragiques :	Purpura pétéchial thoraco-abdominal de moyennne abondance.	Purpura ecchymotique à l'abdomen et au visage	Purpura pétéchial abdominal	Moelena
	FORME MINEURE	FORME MINEURE	FORME MINEURE	FORME MAJEURE
Lacet :				
T.S. :		66.000		90.000
Plaquettes :				
R. Caillot :		4,2 g/1		6,5 g/1
Fibrinogène :		51		
Emiettement :		20		
T.E.G. : a.m. r + k				
Evolution :	Régression rapide des pétéchies	Régression des pétéchies en 6 jours	Régression des pétéchies en 5 jours	Arrêt du moelena deux jours après l'hospitalisation.
Traitement :	C.A.P. Cortancyl	C.A.P.	C.A.P.	C.A.P.

Age : Origine : Début :	22 ans Touggourt 15 jours	KECH... Boualem 14 ans Beni-Messous 13 jours	KECH.... Ali 64 ans Alger 2 mois	KEL... Abdelkrim 71 ans Alger 5 jours
Diagnostic clinique: Diagnostic biologique :	Rate Taches rosées Eberth TO TH 1/800	Rate TO TH 1/800	Rate TO TH 1/800	Rate TO TH 1/800
Signes hémorragiques :	Pas de syndrome hémorragique. Exploration systédatique de l'hémostase.	Pas de syndrome hémorragique Exploration systématique de l'hémostase	Purpura ecchymotique abdominal Bouche hémorragique Hématomes aux points d'injections FORME MAJEURE	Purpura pétéchial de petite abondance FORME MINIME
Lacet : T.S. : Plaquettes : R. Caillot : Fibrinogène : Emiettement : T.E.G. : a.m. r + k	92.000 1,5 g/l	102.000 ++ 3,64 g/l. ++ 66 26	24.000 0,80 g/l. Mégacaryocytes non plaquettogènes	130.000 5,20 g/l.
Evolution :			Décédé au 10ème jour d'évolution dans un tableau de malignité	Régression des pétéchies en 5 jours
Traitement :	C.A.P. Cortancyl	C.A.P.	C.A.P. Cortancyl Sang	C.A.P.

Observation n°	— 65 —	— 66 —	— 67 —	— 68 —
Nom :	KHEIR... Ahmed	LAR... Merzak	LAZ... Hamdi	MAD... Amar
Age :	7 ans	9 ans	27 ans	18 ans
Origine :	Alger	Alger	Aumale	Rouïba
Début :	8 jours	7 jours	15 jours	10 jours
Diagnostic clinique :	Rate	Rate Taches rosées Eberth	Rate Taches rosées	Rate
Diagnostic biologique :	TO TH 1/800	TO TH 1/800	Para A	TO 1/400
Signes hémorragiques :	Pas de syndrome hémorragique Exploration systématique de l'hémostase	Epistaxis FORME MINIME	Crachats hémoptoïques FORME MINEURE	Purpura ecchymotique abdominal, apparaissant au décours du traitement par le C.A.P. Purpura pétéchia FORME MINEURE
Lacet : T.S. : Plaquettes : R. Caillot : Fibrinogène : Emiettement : T.E.G. : a.m. r + k	60.000 + 4,25 g/l. ++ 60 16	48.000 ++ 3,25 g/l. + 38 30	87.000	
Evolution :		Bonne	Bonne évolution	Bonne
Traitement :	C.A.P.	C.A.P. Cortancyl	C.A.P.	C.A.P. Hydrocortisone

Nom : Age : Origine : Début :	MECH... Belkacem 5 ans Alger ?	MECH... Ahmed 12 ans Tablat ?	MEG... Ahmed 30 ans Alger 20 jours	MES... Mohamed 17 ans Médéa 20 jours
Diagnostic clinique: Diagnostic biologique :	Rate Eberth TO TH 1/400	 TO TH 1/400	Rate Taches rosées TO TH 1/800	Rate TO 1/800
Signes hémorragiques :	et ecchymotique, ene «nappe» abdofinal Hématomes aux points d'injections FORME MAJEURE	Purpura ecchymotique abdominal FORME MAJEURE	Purpura pétéchial de petite abondance, claviculaire FORME MINIME	Purpura pétéchial de moyenne abondance Bouche hémorragique FORME MINEURE
Lacet : T.S. : Plaquettes : R. Caillot : Fibrinogène : Emiettement : T.E.G. : a.m. r + k	 25.000 1,30 g/l.	 7.500 3,20 g/l.	 22.000 0 2,30 g/l.	Lacet négatif 22.000 0 1,30 g/l. 20 Immesurable
Evolution :	Décédé dans un tableau de malignité au 7ème jour d'hospitalisation	Régression du purpura en 12 jours	Régression du purpura en 8 jours	Régression du purpura en 9 jours
Traitement :	C.A.P. Colimycine Cortancyl	C.A.P.	C.A.P. Cortancyl	C.A.P. Cortancyl

Observation n°	— 73 —	— 74 —	— 75 —	— 76 —
Nom :	MES... Saïd	MOK... Amar	MESS... Bahia	NEH... Saïd
Age :	45 ans	16 ans	27 ans	7 ans
Origine :	Médéa	Birkadem	Alger	Alger
Début :	20 jours	20 jours	2 jours	?
Diagnostic clinique:	Rate Eberth	Rate Taches rosées		Rate Taches rosées Eberth
Diagnostic biologique :	TO TH 1/800	TO 1/800	TO TH 1/800	TO 1/800
Signes hémorragiques :	Quelques pétéchies Bouche hémorragique Epistaxis	Gingivorragies	Gingivorragies	Gingivorragies Hématurie
	FORME MINEURE	FORME MINEURE	FORME MINEURE	FORME MAJEURE
Lacet :	Lacet négatif			
T.S. :				
Plaquettes :	42.000			
R. Caillot :	++			
Fibrinogène :	3.10 g/l.			
Emiettement :	59			
T.E.G. : a.m.	25			
r + k				
Evolution :	Décès brutal à la suite d'un collapsus	Bonne	Bonne	Bonne
Traitement :	C.A.P. Cortancyl	C.A.P.	C.A.P.	C.A.P.

Nom :	OUC... Nacera	OUA... Mohamed	OUHA... Houria	CUK... Ali
Age :	7 ans	30 ans	3 ans	15 ans
Origine :	Tablat	Alger	Alger	Mahelma
Début :	14 jours	7 jours	2 mois	8 jours
Diagnostic clinique:	Rate Eberth	Rate Taches rosées	Rate	Rate Taches rosées Eberth
Diagnostic biologique :	TO TH 1/800	TO TH 1/800	TO TH 1/800	TO 1/800
Signes hémorragiques :	Purpura pétéchial Gingivorragies Lèvres hémorragiques Hématomes aux points d'injection	Epistaxis Gingivorragies Moelena Hématomes aux points d'injection	Purpura ecchymotique en «nappe» thoraco-abdominal	Gingivorragies Epistaxis
	FORME MAJEURE	FORME MAJEURE	FORME MAJEURE	FORME MINEURE
Lacet :	Lacet négatif			
T.S. :	T.S. 2'30			
Plaquettes :	61.000	21.000	300.000	28.000
R. Caillot :		0		
Fibrinogène :	3,64 g/l.	3,64 g/l.		
Emiettement :		0		
T.E.G. : a.m.		30	57	
r + k		27	18	
Evolution :	Disparition du syndrome hémorraique en 7 jours	moelenas Répétition des	Régression du purpura en 8 jours	Régression du syndrome hémorragique en 4 jours
Traitement :	C.A.P. Colimycine Cortancyl	C.A.P. Cortancyl	C.A.P.	Solnicol Hydrocortisone

Observation n°	— 81 —	— 82 —	— 83 —	— 84 —
Nom :	REK... Ben Mammar	SAA... Saadi	SAB... Youcef	SAI... Lazazi
Age :	35 ans	19 ans	29 ans	15 ans
Origine :	Médéa	Staouéli	Baïnem	Aumale
Début :	20 jours	17 jours	9 jours	1 mois
Diagnostic clinique :	Rate Taches rosées Eberth	Rate Taches rosées		
Diagnostic biologique :		AH 1/800	TO TH 1/800	TO TH 1/400
Signes hémorragiques :	Epistaxis	Epistaxis	Hémorragie intestinale	Purpura thoraco-abdominal ecchymotique Epistaxis Gingivorragies Otorragie
	FORME MINIME	FORME MINIME	FORME MAJEURE	FORME MAJEURE
Lacet :				
T.S. :				
Plaquettes :		102.000	52.000	
R. Caillot :				
Fibrinogène :		3 g/l.	6 24 g/l.	0,91 g/l.
Emiettement :				
T.E.G. : a.m.				
r + k				
Evolution :	Bonne	Bonne	Disparition rapide des hémorragies	Décédé en 2 heures
Traitement :	C.A.P.	C.A.P.	C.A.P.	Sang

Observation n°	— 86 —		— 87 —	— 88 —
Nom :	SAY... Kheira		SEGH... Saïd	SEL... Fatma
Age :	18 ans	25 ans	33 ans	19 ans
Origine :	Aumale	Alger	Pont-Cazelles	Alger
Début :	15 jours	8 jours	7 jours	8 jours
Diagnostic clinique :	Rate	Rate	Rate Taches rosées	Rate Taches rosées
Diagnostic biologique :	TO TH 1/200	TO TH 1/800	TO TH 1/800	Eberth
Signes hémorragiques :	Purpura pétéchial généralisé	Hémorragies intestinales	Pétéchies thoraco-abdominales, moyenne abondance.	Purpura pétéchial. Hématomes aux points d'injections.
	FORME MAJEURE	FORME MAJEURE	FORME MINEURE	FORME MINEURE
Lacet :	Lacet positif			Lacet positif
T.S. :				
Plaquettes :	192.000	70.000	66.000	12.000
R. Caillot :				0
Fibrinogène :		1,63 g/l.	5,40 g/1	1,50 g/1
Emiettement :		41		0
T.E.G. : a.m.		30		33
r + k				39
Evolution :	Bonne	Persistance des hémorragies de moyenne abondance pendant 6 jours	Régression du purpura en 3 jours	Le purpura est apparu au décours du traitement au C.A.P.
Traitement :	Solnicol		C.A.P.	C.A.P. Cortancyl

Observation n°	— 89 —	— 90 —	— 91 —	— 92 —
Nom :	SEN... Brahim	TAG... Mohamed	TAH... Mohamd	TER... Djamal
Age :	5 ans	17 ans	36 ans	4 ans
Origine :	Fondouk	Alger	Tablat	Alger
Début :	?	10 jours	?	15 jours
Diagnostic clinique:	Rate	Rate	Rate	Rate
		Taches rosées	Taches rosées	Taches rosées
Diagnostic biologique :	TO TH 1/800	Eberth TO 1/400	TO 1/800	Eberth TO TH 1/800
Signes hémorragiques :	Epistaxis Hémorragies intestinales	Epistaxis Gingivorragies	Purpura pétéchial de moyenne abondance.	Bouche hémorragique.
	FORME MAJEURE	FORME MINEURE	FORME MINEURE	FORME MINEURE
Lacet :	Lacet négatif			
T.S. :	T.S. 2'		T.S. 3'	
Plaquettes :	85.000	15.000	62.000	91.000
R. Caillot :	++	0	+	
Fibrinogène :		3,25 g/l	2 g/l	5,51 g/l
Emiettement :	++	0	0	
T.E.G. : a.m.		15	24	
r + k		Immesurable	51	
Evolution :	Répétition des hémorragies intestinales. Anémie aigüe	Bonne	Régression du purpura en 8 jours	Bonne
Traitement :	C.A.P.	C.A.P. Sang	C.A.P. Cortancyl	C.A.P.

TOU... Fatma 3 ans l'Alma 11 jours	TRAB... Dalila 9 ans Alger 7 jours	YAH... Nacera 22 ans Alger 3 jours	YAM... Amar 15 ans Bouïra 15 jours	ZOU... Mohamed 14 ans Alger 13 jours
Rate Taches rosées Eberth	Rate TO TH 1/800	Rate Para A AH 1/800	Rate TO TH 1/800	Rate Eberth TO TH 1/800
Quelques pétéchies. Bouche hémorragique. FORME MINEURE	Epistaxis FORME MINIME	Gingivorragies Molena Métrorragies FORME MAJEURE	Gingivorragies FORME MINIME	Purpura pétéchial thoracique de moyenne abondance. Hématomes aux points d'injections. Epistaxis FORME MINEURE
Lacet négatif 78.000	96.000 + 3,25 g/l + + 38 36	160.000	60.000	20.000 1,30 g/l
Bonne en 5 jours	Bonne	Répétition du moelena et des métrorragies.	Bonne	Régression du purpura en 5 jours
C.A.P.	C.A.P.	C.A.P. Hydrocortisone	C.A.P.	C.A.P. Cortancyl

BIBLIOGRAPHIE

1 - ACHARD - Les maladies typhoïdes, 1 vol., MASSON, édit., 1929.

2 - ACHARD - Les hémorragies typhoïdiques, Journal des praticiens, 9, 1930.

3 - AIT KHALED A., OULD ROUIS B., GRANGAUD J.-P., TIMSIT D., BOUGUERMOUH A., et DESTAING F. Aspects particuliers de la fièvre typhoïde à Alger en 1964, Journées médico-chirurgicales Algéro-Soviétiques, 18 mars 1965, ALGER.

4 - ANDRAL et GAVARET - L'expérience, p. 160, 1840.

5 - ANDRE R. - Les hémorragies cataclysmiques par fibrinolyse en obstétrique, en chirurgie et en médecine, Pr. Méd., 32, *71*, 1963.

6 - ASTRUP T. et MULLERTZ S. - The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity, Arch. Biochem. Biophys. 40, *346*, 1952.

7 - AUDIBERT V. et RAYBAUD A. - L'hémogénie typhique, Sang, 5, 1931.

8 - AUDIBERT V. et RAYBAUD A. - Deux nouveaux cas d'hémorragies profuses et graves de la fièvre typhoïde instantanément arrêtées par la transfusion sanguine, Comité Médical des Bouches-du-Rhône, séance du 24 octobre 1930.

9 - AUDIBERT V., RAYBAUD A., AUDIER et MATTEI - Septicémie éberthienne avec méningo-encéphalite, grande rétention azotée et purpura terminal, Arch. Méd. Gén. et Col., p. 141, 1932.

10 - AUDIBERT V., RAYBAUD A., et AVIERINOS - Hémorragies multiples profuses et graves au cours de la fièvre typhoïde arrêtée instantanément par la transfusion sanguine, Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 27 octobre 1930.

11 - AUZEPY Ph. et GRENET P. - Les purpuras infectieux, Vie Méd., 11, *39*, 1958.

12 - BAYLON H. et HUGONOT R. - Fièvre typhoïde et paratyphoïde, E.M.C., Maladies infectieuses, 8.019 B 10 et suivants.

13 - BENHAMOU Ed. et DESTAING F. - L'encéphalite typhoïdique, Cahiers médicaux de l'Union Française, *8*, 1947.

14 - BENHAMOU Ed., DESTAING F., BERNASCONI P. - Remarques sur les septicémies à bacille d'Eberth, Soc. Méd. Hôp. Alger, séance du 30 juin 1947, Alg. Méd., 1, *33*, 1948.

15 - BENHAMOU Ed., DESTAING F., SORREL A. - La conduite thérapeutique dans les fièvres typhoïdes traitées à la chloromycétine, Sem. Hôp. Paris, 6, 26, 1950.

16 - BENHAMOU Ed. et GRIEGER P. - La thromboélastographie et ses applications cliniques, Pr. Méd. *94*, *64*, 1956

17 - BERNARD J.-G., GROSSETETE G., COUTURE H., PERROT G. J. et TOURETTE Cl. - Syndrome de Sanarelli Shwartzmann, déclenchement par injection vaccinale (TABDT) Pr. Méd., 29, *71*, 1963.

18 - BERNARD J. - Les maladies du sang, 1 vol. FLAMMARION édit.

19 - BERNARD J. - Etat actuel du traitement des purpuras thrombopéniques idiopathiques, Alg. Méd. 1, *63*, 1959.

20 - BERNARD J. et BESSIS M. - Traité d'hématologie, I vol., MASSON édit.

21 - BESSIS M. et BURSTEIN M. - Rev. hémat., 162, *11*, 1956.

22 - BILIBINE A.F. - Traité des maladies infectieuses, 1 vol., Imprimerie d'Etat de la littérature médicale, MOSCOU 1962.

23 - BILKI-PASQUIER G. et CHARON P. - Purpuras E.M.C., Sang, 13021 A, 1963.

24 - BOINET et RAYBAUD A. - Hémorragie intestinale typhique et hémogéno-hémophilie acquise. Com. Méd. Bouches-du-Rhône, séance du 1er juin 1928.

25 - BOIVIN P. - Les toxines bactériennes, Exp. Ann. Bioch. Méd. 3ème série, MASSON édit., 1942.

26 - BOIVIN P., LEVY J.P. et LORTHOLARY - Examens de laboratoire en hématologie, Rev. Prat., 34, *14*, 1964.

27 - CATTAN A., SCWARTZENBERG L., SCHNEIDER M., AMIEL J.L. et MATHE G. - Essai de traitement par l'acide epsilon-amino-caproïque de patients atteints de syndromes hémorragiques, en particulier de syndromes liés à une thrombocytopénie, Pr. Méd., 43, *71*, 1963.

28 - CAVANAGH - Endotoxin shock Amer. J. of obst. and gynéc. 7, *85*, 1963.

29 - CHABBERT Y. A. - L'antibiogramme 1 vol. (Edition de la Tourelle)

30 - CHALIER J. - Le signe de Lesieur, Prog. Méd. 10, 1929.

31 - CHALIER J. et MOREL P. - Les éléments figurés du sang dans la fièvre typhoïde. Rapports de la formule leucocytaire avec les données de l'hémoculture et de la sérologie, Ann. Méd., 7, 1927.

32 - CHALIER J. et SEDAILLAN P. - Traité de Médecine : la fièvre typhoïde, tome 1, p. 294.

33 - COPLEY A. - Le rôle de la fibrine et de la fibrinolyse dans l'intégrité de la paroi vasculaire, Hémostase, 1, *3*, 1963.

34 - COPLEY A. et TSUCULA V. - Antagonistic action of urokinase to bradykinin and plasminogen induced capillary permeability, Nature London, 197, 294-5, 11 janvier 1963.

35 - DARTUGUE C. - L'équipement enzymatique des plaquettes sanguines. Enzymologie, 1 vol., l'Expansion, édit. PARIS 1964.

36 - DESMONTS T., MASSON J., CANER J. - Purpura bulleux des membres inférieurs en apparence primitif au cours d'une typhoïde apyrétique, Bull. Soc. Dermato. et Syph., *60*, 1953.

37 - DESMONTS T., REVERDY et PERICH - Purpura hémorragique chez un typhique. Guérison par la transfusion médullaire. Sang, 6, *24*, 1953.

38 - DESTAING F., AIT KHALED A., GRANGAUD J.P., OULD ROUIS B., BOUGUERMOUH A., et Me HAMLADJI-LAGISCARDE R.M. - La fièvre typhoïde à Alger, à propos de 500 cas, Premières journées médicales maghrébines, 5-8 mai 1965, CASABLANCA.

39 - DESTAING F., DUZER A. et PORTIER A. - Signification du thromboélastogramme en regard des autres tests de l'hémostase, Path. Biol. 11-12, *8*, 1960.

40 - DESTAING F., DUZER A. et PORTIER A. - Valeur du thromboélastogramme dans les différentes maladies de la coagulation, Path. Biol., 11-12, *8*, 1960.

41 - DESTAING F. et GRANGAUD J.P. - Les fièvres typhoïdes hémorragiques à Alger, à paraître in Pr. Méd.

42 - DESTAING F., GRANGAUD J.P., BAEVA I. et BOUGUERMOUH A. - Un cas de fièvre typhoïde hémorragique à rechute, Soc. Méd. d'Alger, séance du 7 février 1965.

43 - DESTAING F., SORREL A., AIT KHALED A., et MOATTI M. - Remarques cliniques, sérologiques et thérapeutiques sur 100 cas de fièvre typhoïde, Congrès des Médecins Arabes, 1er août 1963, Alger.

44 - DUKES W.W. - The relation of blood platelets to hemorragic disease description of a method for determining the bleeding time and coagulation time. A report of three cases of hemorragic disease reveald by transfusion, J. Am. Med. Ass., 55, 1185, 1910.

45 - FABIANI G. - Les hémorragies des maladies infectieuses, Alg. Méd. 1, *63*, 1959.

46 - GRANGAUD J.P., DESTAING F., AIT KHALED A., BOUGUERMOUH A. - Les fièvres typhoïdes hémorragiques de l'enfant. Sous Presse in Ouest Médical.

47 - GRIESINGER - Traité des maladies infectieuses, 1 vol. PARIS 1864.

48 - GUSSOF B.D., LEE S. et LITHMAN - Erythropoietics changes during therapy with chloramphénicol, Arch. Int. Med. *109*, 1962.

49 - HADDIDA E. et SAYAG J. - Purpuras, Pr Méd. 1, *72*, 1964.

50 - HARTERT H. - Thromboélastographische Untersuchung zum Retraktion, Klin, Wsch., 28, *78*, 1950.

51 - HARTERT H. - Klinische Blutgerinnerungstudien mit der Thromboelastographie, Deutsch. Arch. Klin. Med., 199, *284*, 1952.

52 - JACOBSON K. - Studies of fibrinogen, Scand. J. Clin. Lab. Invest., 7 suppl. *14*, 1955.

53 - JAHIER J. - Les anémies gravidiques macrocytaires en milieu musulman dans la région algéroise. Thèse Alger, 1962.

54 - JANBON M. - Traitement des fièvres typhoïdes ; Rev. Prat., 9, *41*, 1964.

55 - JUDE A. et LE MINOR - Fréquence de certains types de Salmonella au Maroc, en Algérie, en milieu vacciné Bull. Sté Path. Exot. 41, *124*, 1948.

56 - JUDE A. et NICOLLE P. - Détermination de types bactériophagiques, et caractères chimiques des souches de Salmonella Typhi isolées dans les hôpitaux militaires de la métropole et de certains territoires de l'Union Française, Ann. Inst. Past. 550, *77*, 1949.

57. LADET - Le syndrome malin au cours des toxi-infections. Thèse Paris, 1937.

58. LAPLANE R. - La fièvre typhoïde. Traité des maladies infectieuses. FLAMMARION Edit. Paris 1955.

59. LARRIEU M.J. - Traitement des fibrinolyses aigües, Sem. Thér. 5, *39*, 1963.

60. LARRIEU M.J. et MEYER D. - Hémostase et coagulation Rev. Prat. 34, *14*, 1964.

61. LEGER L., LANDE M., FOURNET R. - Prévention et traitement par l'acide epsilon-amino-caproïque des syndromes fibrinolytiques en chirurgie, Pr. Méd. 19, *71*, 1963.

62 - LENG-LEVY J., et de LOSTALOT J. - Le syndrome malin des maladies infectieuses, Traité des maladies infectieuses, FLAMMARION Edit. Paris 1955.

63. LEROUX M. - La thromboélastographie. Thèse, Paris 1957.

64. LESIEUR Ch. - La submatité de la base droite, signe de fièvre typhoïde, Pr. Méd. 30 juillet 1913.

65. LOUIS - Recherches sur la fièvre typhoïde, 2 vol. Paris, 1841.

66. MENACHE D., FAURE A., et JOSSO F. - Physiologie de la fibrinoformation, Soc. Fr. Hémato., séance du 14 décembre 1964.

67. MARCHAL G., LLEROUX M.E., SAMAMA M., Me BEASLAY et Melle PROST - La thrombodynamographie dans l'étude de la fibrinoformation, Soc. Fr. Hémat., séance du 14 décembre 1964.

68. MARQUEZY R.A. et LADET - Le syndrome malin au cours des toxi-infections, le rôle du système neuro-végétatif. Rapport au dixième congrès des pédiatres de langue française, 6-8 octobre 1938, MASSON Edit. Paris 1938.

69. MARQUEZY R.A. - Le syndrome malin au cours de maladies toxi-infectieuses, Rev. Prat., 30, *8*, 1958.

70. MAUPIN B. - Chimie des plaquettes sanguines, Hémostase, 1, *1*, 1961.

71. MAUPIN B. - Physiologie des plaquettes sanguines, E.M.C., Sang, 13.000 F 10.

72. MAY - Déficit circulatoire (choc) dans l'infection fulminante méningo-coccique, Pediatrics, 2, *25*, 1960.

73. MIKULOWSKY - Mécanisme des hémorragies intestinales de la fièvre typhoïde, Sang, *3*, 1929.

74. MILSTONE H. - Factor in normal human blood which participates in streptococcal fibrinolysis, J. Immunol., 109, *42*, 1941.

75. MOLLARET P., REILLY J., BASTIN R., et TOURNIER P. - Accidents du traitement des fièvres typhoïdes et para-typhoïdes par le chloramphénicol. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 3-4, *85*, 1950.

76. MOREAU R. - Les aspects actuels de la fièvre typhoïde Bull. Acad. Nat. Méd., 19-20, *140*, 1956.

77. MOREL P. - L'hématologie de la fièvre typhoïde. Thèse, Lyon 1926.

78. PIETTE M. et PIETTE C. - Numération des plaquettes sanguines utilisant un liquide hypnotique à base de chlorhydrate de procaïne. Sang, 144-151, *30*, 1959.

79. PORTIER A. - Les anémies nutritionnelles macrocytaires en milieu algérien musulman. Etude clinique et thérapeutique, Alg. Méd. 4, *65*, 1960.

80. PORTIER A., FERRAND B., DESTAING F., DUZER A. et LEONARDELLI J. - Remarques sur la fréquence actuelle des anémies mégaloblastiques gravidiques et post-gravidiques en milieu algérien musulman. Note préliminaire, Alg. Méd. 3, *64*, 1960.

81. QUICK A.J. - The determination of prothrombin by the method of Quick. Blood clotting and allies problems, Josiah MacyJr Fondation Edit. New York, 1, 170-172, 1948.

82. RABY C. - Hémostase et coagulation. Données physiologiques actuelles. Exploration bioclinique et thromboélastographique des facteurs de la coagulation. Les principaux désordres de l'hémostase et leur diagnostic de laboratoire. S.P.E.I. Paris 1959.

83. RAOULT A. - Enquête nutritionnelle dans la zone pilote de Médéa. Bull. Inf. Minist. Santé Pub. et Aff. Soc., 28 janvier 1965.

84. RAPIN M. - Le syndrome malin dans les maladies infectieuses, Presse Méd. 17, *71*, 1963.

85. RAYBAUD A. - Epreuve de titres et travaux scientifiques, Marseille 1946.

86. RAYBAUD A. - Vitesse de sédimentation et fièvre typhoïde, Soc. Méd. Hôp. Marseille, Juin 1964.

87. RAYBAUD A., DESPIEDS et GIRAUD H. - Le méningotyphus hémogénique, Presse Méd. 32, *55*, 1947.

88. RAYBAUD A., GARROUSTE L. et LATIL S. - L'hémogénie typhique chez l'enfant, Marseille Méd., janvier 1943.

89. RAYBAUD A. et SCARPELLINI L. - Recherches sur le déterminisme des phénomènes hémorragiques au cours de certaines infections aigües. C.R. Soc. Biol. 376, *112*, 1933.

90. REILLY J., - L'irritation du système neuro-végétatif et son rôle en pathologie. C.R. Soc Biol. 15-17 et 17-18, *1374*, 1954.

91. REILLY J., COMPAGNON A., TOURNIER P., BASTIN R., et DU BUIT H. - Les accidents du traitement de la fièvre typhoïde par la chloromycétine, Ann. Méd. 7, *597*, 1950.

92. REILLY J., RIVALLIER, COMPAGNON A. et DUBUIT H. - Pathogénie de la dothiénentérie, Ann. Méd. 1935.

93. REILLY., et TOURNIER P. L'irritation neuro-végétative expérimentale et ses rapports avec la physiopathologie des syndromes malins, Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 15-16, *465*, 1954.

94. REVOL L. L'exploration de la moelle osseuse par la ponction sternale, Thèse Lyon 1937.

95. REVOL L. et MOREL P. Le myélogramme en dehors des hémopathies, E.M.C., Sang, 13.023 C 10.

96. ROBIN, FIESSINGER N. et WEIL M.P. Le syndrome hémorragique tardif au cours de la fièvre typhoïde, Soc. Méd. Hôp. Paris, 9 décembre 1910.

97. SAMAMA M. Maladies du fibrinogène, E.M.C., Sang ; 13.022 A 10.

98. SAMAMA M. Exploration biologique de l'hémostase et de la coagulation, E.M.C., Sang, 13.000 C 25.

99. SAMAMA M., et YVER J. Le rôle du biologiste au cours des fibrinolyses hémorragiques, Pharm. Biol., 22, *2*, 1964.

100. SAMAMA M. et YVER J. L'exploration biologique de la fibrinolyse, Hémostase, 1, *2*, 1962.

101. SARROUY Ch. et VENEZIA R. La fièvre typhoïde du jeune enfant, Rev. Prat. 19, *3*, 1953.

102. SCARPELLINI L. L'hémogénie infectieuse aigüe, étude clinique et pathogénique. Thèse Marseille 1932.

103. SORREL A. Intérêt des méthodes pastoriennes dans le traitement et la prophylaxie des fièvres typhoïdes traitées par la chloromycétine. Thèse Alger 1951.

104. SORREL A. et DESTAING F. Intérêt constant du séro-diagnostic au cours de la fièvre typhoïde, Soc. Méd. Alger, séance du 9 novembre 1963.

105. SOULIER J.P. Métabolisme du fibrinogéne, Soc. Fr. Hémat ; Séance du 14 décembre 1964.

106. SOULIER J.P. Modifications apportées à la technique du test de tolérance à l'héparine in vitro, Sem. Hôp. Paris, 775, *18*, 1950.

107. SOULIER J.P. Un aspect enzymatique de la coagulation sanguine, Enzymologie, l'Expansion Edit., Paris 1964.

108. SOULIER J.P. Diagnostic étiologique des allongements du temps de saignement, Soc. Fr. Hémat., Séance du 18 Février 1963, Nouvelle Rev. Fr. Hématol. 3, *3*, 1963.

109. SOULIER J.P. et LE BOLLOCH A.G. Le test de tolérance à l'héparine in vitro. 1) Test d'hypocoagulabilité, son application au diagnostic des syndromes hémorragiques ; 2) Test d'hypercoagulabilité, son application au diagnostic des thromboses. Rev. Hémat. 148, *5*, 1950.

110. STAFFORD. La fibrinolyse : une situation fluide. Conc. Méd., 15, *86*, 1964.

111. STEFANINI M. et KARACA M. Les purpuras, E.M.C., Sang, 13.000 P 10.

112. SUDRE. L'encéphalite typhoïdique, Thèse Alger 1960.

113. TARDIEU C. Le système nerveux végétatif, 1 vol. Masson édit., Paris 1948.

114. TARDIEU G. Le coma. Etudes cliniques et expérimentales, Pr. Méd. 12, *55*, 1942.

115. TARDIEU G. Le tuphos, étude physiopathologique de l'atteinte du diencéphale au cours de la fièvre typhoïde, Pr. Méd. 7-8, *55*, 1942.

116. THIODET J., FOURRIER A., ARROYO H., Complications cardio-vasculaires de la fièvre typhoïde et perturbations du métabolisme cellulaire, Pr. Méd. 32, *67*, 1959.

117. THIODET J., FOURRIER A., ARROYO H., et SUDRE Y. Considérations sur la physio-pathologie et le traitement de l'encéphalite typhoïdique, Alg. Méd. 7, *64*, 1960.

118. VINCENT H. Sur les propriétés de la neuro-toxine secrétée par le bacille d'Eberth, C.R. Acad. Sc., 525, 1942.

119. VINCENT H. La fièvre typhoïde, maladie d'intoxication. Etude des deux toxines. Bull. Acad. Méd., 13 mars 1945.

120. VINCENT H. Nouvelles remarques sur la pathogénie de la fièvre typhoïde et sur la nature de ses caractères cliniques, Bull. Acad. Méd., 734, 1948.

121. VINCENT H. Sur la neuro-toxine et l'entéro-toxine typhoïdiques, Bull. Acad. Méd., 3-4, 57, 1949.

122. VOICULESCU M. Traité des maladies infectieuses, 2 vol., Editura Médicala Bucaresti, 1961.

123. VON KAULA K. N., et SCHULTZ R.L. ; Methods for the evaluation of human fibrinolysis, Am. J. Clin. Pathol. 104, *29*, 1958.

124. WEIL P.E. Le signe du lacet, Soc. Méd. Hôp. Paris, 763, 1930.

125. WEIL P.E. et LEVY R. Mécanisme physiopathologique des hémorragies intestinales typhiques, Pr. Méd., 274, 1927.

126. WINTROBE M.M. Clinical Hematology, 1 vol. LEA et BIGER Edit., Philadelphia 1962.

127. YAMASHITA. Fièvre typhique hémorragique avec hémorragie cérébrale, Oriental. J. of deseases of infants, 26, 1929.

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION 16

HISTORIQUE 19

PREMIERE PARTIE 27

Matériel d'étude 30

Aspects cliniques 39

Aspects biologiques 54

Evolution et pronostic 71

DEUXIEME PARTIE 81

Etiologie 84

Pathogénie 93

Traitement 107

CONCLUSIONS 115

APPENDICE 117

BIBLIOGRAPHIE 143

Vu :

Le Président de Thèse,

Signé : HUGUENIN.

Vu :

Le Doyen,

Signé : LEROY.

Vu et permis d'imprimer

N° 367/F3/JGR

Rennes, le 20 juin 1966

Le Recteur,

Signé : LE MOAL.

Imp. Nord-Africaine (S. Crescenzo) - Alger

IMPRIMERIES RÉUNIES
- Société Coopérative -
22, rue de Nemours, 22
—— RENNES ——